

# ANNALES

## D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

### MÉDICO-CHIRURGICALE

---

PREMIÈRE ANNÉE

N° 2

MARS 1924

---

### MÉMOIRES ORIGINAUX

---

#### RECHERCHES HISTO-CHIMIQUES SUR LE RÔLE DES FERMENTS OXYDANTS DANS LES PHÉNOMÈNES DE LA VIE À L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

par

**G. MARINESCO**

Professeur à la Faculté de Médecine de Bucarest.

(Avec 13 figures)

---

Pendant une série d'années, j'ai consacré mon activité à l'étude de la structure normale et des changements pathologiques de la cellule nerveuse, à l'aide de pièces fixées de différentes manières et colorées par différentes méthodes.

Les résultats obtenus sont intéressants et ont fait imprimer un progrès sensible à la connaissance des modifications morphologiques du neurone. Le culte du cadavre ne doit, cependant, pas être poussé trop loin et faire négliger les données acquises dans le domaine de la chimie physique et de la chimie biologique. Ces sciences ont orienté l'étude cytologique dans la direction de la dynamique cellulaire.

Je me suis servi dans mes recherches plus récentes de nouvelles

méthodes, car la méthode crée les résultats, comme le dit Descartes, à savoir : l'*ultramicroscopie* (1), la *coloration vitale* et l'*étude histo-chimique des ferments oxydants*. Pour ce qui a trait à l'*ultramicroscopie*, nos recherches ont éclairé plusieurs problèmes de la structure physique et des modifications colloïdales de la cellule nerveuse. La coloration vitale nous a permis, entre autres, de faire une constatation inattendue au sujet du cytoplasme et de l'axone, comme on le voit sur la figure. D'autre part, elle nous montre la vraie structure du cytoplasme, car l'image qu'elle donne est toute différente de celle constatée après l'emploi des fixateurs.

Enfin, en ce qui concerne l'étude des ferments oxydants, j'ai pu aborder, à l'aide de la méthode de Gräff, l'étude de certains grands problèmes de biologie tels que l'évolution et l'involution du neurone, la croissance, la régénérescence, l'hérédité (2), etc. Je me propose, dans ce travail, de reprendre cette question et d'apporter des documents nouveaux destinés à mettre en évidence l'activité des ferments en général, et particulièrement celle des ferments oxydants, soit à l'état normal, soit à l'état pathologique.

Malgré l'intérêt qu'on devrait attacher à l'étude des oxydases des centres nerveux et des glandes à sécrétion interne, il n'y a que très peu de travaux sur cette question ; ceci dépend évidemment en première ligne des difficultés techniques, car on ne pouvait pas obtenir des préparations durables avec les procédés de Schulze et en outre les oxydases de ces organes sont très sensibles à l'action des solutions alcalines et du formol. Aussi ai-je recouru à la technique recommandée récemment par S. Gräff et E. von Gierke, qui permet de fixer la réaction et d'obtenir ainsi des préparations stables.

(1) G. MARINESCO : Des changements qu'impriment à la luminosité et à l'état colloïdal des cellules nerveuses vivantes certains agents physico-chimiques (*C. R. Soc. de Biologie*, 70, p. 1061, 1911). Etudes ultramicroscopiques des cellules des ganglions spinaux des animaux nouveau-nés (*Ibid.*, p. 1057, 1911). — G. MARINESCO et J. MINEA : Recherches sur les métamorphoses neurofibrillaires des fibres nerveuses périphériques sectionnées (*Ann. de Biol.*, 1, p. 1057, 1911). Etudes des cellules des ganglions spinaux de grenouille à l'aide du paraboloïde de Zeiss (*C. R. Soc. de Biologie*, 71, p. 202, 22 juin 1911) — G. MARINESCO : Essai de bioeytoneurologie au moyen de l'ultramicroscope (*Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, n° 3, mai-juin 1912).

(2) G. MARINESCO : Contributions à l'étude de l'histologie pathologique et à la pathogénie de l'idiotie amaurotique (*L'Encéphale*, 1921, n° 9 et 10). — Les rapports de l'hérédité avec la biochimie et la chimie physique (*Revue Scientifique*, 27 mai 1922). — Le rôle des ferments pendant la croissance et la régénérescence des nerfs (*Revue générale des Sciences*, 15-30 septembre 1921). — L'opération de Steinach peut-elle réaliser le rajeunissement de l'organisme animal ? (*Presse Médicale*, 12 avril 1922). — Recherches sur le rôle des ferments oxydants dans le mécanisme de la thermogénèse et de la fièvre (*Presse Médicale*, 17 février 1923).

Pour les détails concernant la technique, nous renvoyons le lecteur à nos publications antérieures (1). Ici nous ferons remarquer qu'il faut avoir des réactifs frais, gardés en fioles à gaz inerte et en utiliser une solution très diluée (1 à 1,500 — 2,000) et, pour différencier les graisses osmiphiles des lipoïdes et des oxydases, ajouter quelques gouttes d'acide osmique (1 %) à la solution fixatrice de Lugol. Les pièces fraîches sont prélevées immédiatement après la mort, ou bien sur le cadavre conservé dans un milieu frigorifique. Pour colorer le fond, nous employons la solution d'érythrosyne en solution de 1 %, ce qui permet d'apprécier l'état de certaines structures cellulaires.

#### TOPOGRAPHIE DES FERMENTS OXYDANTS

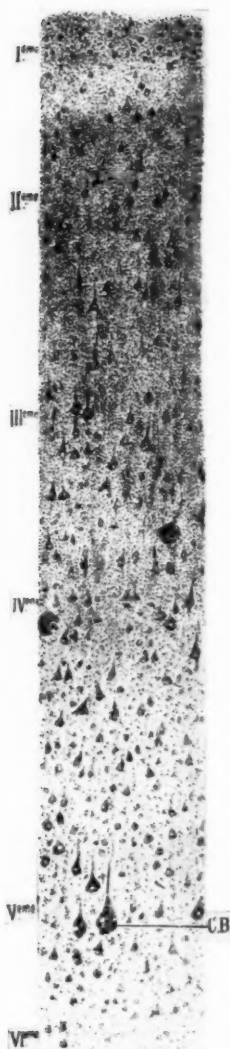
Dans tous les centres nerveux les ferments oxydants n'existent que dans le cytoplasme, les dendrites et leur ramification et à l'origine de l'axone. Immédiatement après l'apparition de la gaine de myéline, les ferments oxydants disparaissent. C'est là une règle générale qui subit cependant des exceptions. Les oxydases sont donc défaut dans les fibres nerveuses de la substance blanche de tous les centres nerveux et des nerfs périphériques et crâniens. Elles manquent également dans le noyau et le nucléole. Ici l'absence des oxydases concorde avec mes recherches d'ultramicroscopie, qui m'ont permis de constater que le noyau et le nucléole, comme le cylindre-axe, offrent un vide optique, c'est-à-dire que ces organes sont dépourvus de particules ultramicroscopiques.

Les granulations d'oxydases peuvent faire leur apparition dans les petits faisceaux nerveux et dans les fibres qui se rendent aux terminaisons sensibles ; corpuscules de Meissner et Krause, de Pacini, de Golgi, de Ruffini, etc.

D'autre part, elles existent également dans tous les ganglions sympathiques qui contiennent des fibres dépourvues d'une gaine de myéline nettement différenciée, avec des étranglements de Ranvier.

L'écorce cérébrale offre une topographie intéressante des oxydases

(1) G. MARINESCO : Recherches histologiques sur les oxydases (Soc. de Biologie, séance du 8 février 1919). — Etudes histologiques sur les oxydases et les peroxydases (Soc. de Biologie, séance du 22 mars 1919). — Recherches anatomo-cliniques sur les névromes d'amputations douloureux (*Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, series 13, vol. 209, pp. 229-304, 17, n. 1919). — Le rôle des ferments oxydants pendant la croissance et la régénérescence des nerfs (*Revue générale des Sciences*, septembre 1921). — Le rôle des ferments oxydants dans les phénomènes de la vie, dans le *Libro en honor de D. Santiago Ramon y Cajal*, Madrid, 1922.



que l'on voit représentée dans la figure 1. Les cellules névrogliales de la première couche n'en contiennent pas trace, mais on en trouve dans les cellules nerveuses de la deuxième, de la troisième et de toutes les autres couches de l'écorce cérébrale. Dans les grosses cellules de Betz, on constate, en dehors des oxydases, des amas de pigment (C, B), pigment qui apparaît là où les oxydases disparaissent. Dans la deuxième et la troisième couches surtout, on voit une quantité considérable d'oxydases entre les cellules nerveuses qui correspond, sans doute, d'une part, à la topographie des granulations dans les dendrites et leurs ramifications, et, d'autre part, aux plexus péricellulaires.

Les cellules des ganglions spinaux, chez l'homme adulte comme chez les mammifères de grande taille, contiennent une quantité variable de granulations de pigment jaune, occupant un segment de la cellule ganglionnaire (fig. 2).

C'est pour cette raison qu'il faut s'adresser de préférence aux ganglions des animaux jeunes pour voir la totalité des granulations d'oxydases.

C'est ainsi qu'en examinant un ganglion lombaire d'un jeune chien ou du lapin, on constate que toutes ses cellules sont remplies d'oxydases, et que suivant leur densité on peut distinguer tout au moins deux espèces cellulaires : les cellules claires et les cellules sombres. Dans les premières, la dispersion des ferments oxydants est plus grande ; dans les dernières, les granulations sont si rapprochées qu'on a de la peine à les distinguer les unes des autres. Les cellules sombres se trouvent mélangées à des cellules claires, de sorte qu'on ne peut pas incriminer un défaut de technique.

Fig. 1. — Coupe de la frontale ascendante traitée par la méthode des oxydases. On y voit la topographie des oxydases dans les diverses couches cellulaires et leur quantité variable dans les différentes espèces de cellules. C'est ainsi qu'on constate la grande abondance des ferments oxydants dans les II<sup>me</sup>, III<sup>me</sup> et IV<sup>me</sup> couches. Dans les grosses cellules, telles par exemple celles de Betz (CB), on distingue encore en dehors des granulations d'oxydases, les granulations du pigment.



D'habitude, les granulations sont plus clairsemées dans les cellules de moyenne et petite taille, tandis que celles de grande taille sont plutôt sombres ; mais cette règle n'est pas générale, car on retrouve parmi les cellules volumineuses des cellules claires.

Les cellules satellites, qui entourent les corps du neurone sombre, contiennent également plus de ferments oxydants dans leur protoplasme que celui du corps du neurone d'aspect clair. Entre les cellules ganglionnaires claires et sombres, on trouve des intermédiaires. Le glomérule,

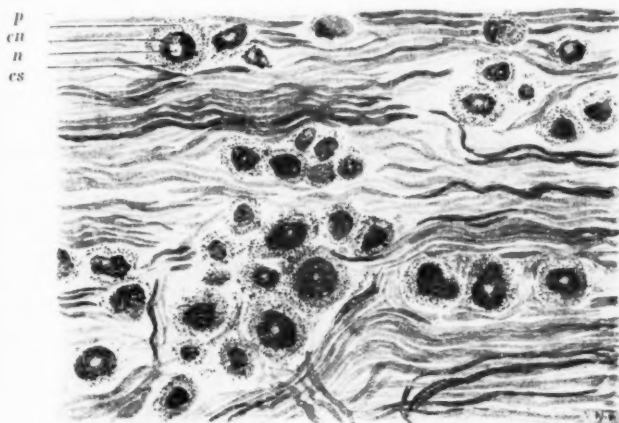


FIG. 2. — Coupe longitudinale d'un fragment de ganglion spinal lombaire montrant la topographie des ferments oxydants dans le corps de la cellule et les cellules satellites, ainsi que leur absence dans le noyau de la cellule et les fibres nerveuses. En outre, on voit dans la plupart des cellules nerveuses le pigment qui occupe un segment plus ou moins grand du corps cellulaire.

cs, cellules satellites.

n, noyau de la cellule ganglionnaire.

cn, cellule nerveuse.

p, pigment.

que l'axone forme dans son trajet intracapsulaire, contient également des ferments oxydants. Mais dès le moment où le cylindre-axe se couvre d'une gaine de myéline, les granulations d'oxydases disparaissent. J'ai remarqué parfois qu'au voisinage des étranglements de Ranvier les renflements biconiques présentent une bordure très caractéristique due à la présence de granulations très fines de ferments oxydants. Ce détail est plus fréquent que dans les états pathologiques.

Les cellules radiculaires de la moelle et des noyaux bulbaires contiennent une quantité considérable de ferments oxydants et les granulations sont moins nombreuses dans les noyaux musculolisses, tels que le noyau dorsal du pneumogastrique et les cellules des cornes latérales de la moelle.

Dans la moelle comme dans le bulbe, la protubérance, etc., on rencontre des cellules plus riches en ferments oxydants et d'autres qui, à cause de la rareté des granulations d'oxydases, sont plus claires. Ces dernières, colorées par l'érythrosine, prennent une teinte rougeâtre, tandis que les cellules riches en ferments oxydants offrent une teinte

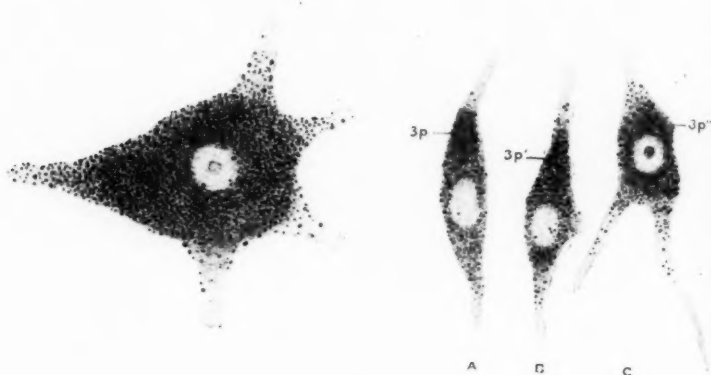


FIG. 3. — A gauche, cellule radiculaire de la moelle lombaire d'un chien montrant la topographie des oxydases dans le corps cellulaire et ses prolongements;

A droite, trois cellules du globus pallidus de l'homme. On y voit des granulations d'oxydases disséminées dans le cytoplasme. Elles font défaut dans la zone pigmentée (3 p, 3 p' et 3 p'').

bleue plus ou moins foncée. Ces ferments se trouvent non seulement dans le corps de la cellule, mais aussi dans ses dendrites, dont on peut suivre le trajet sur une très grande étendue. Lorsque ces dendrites pénètrent dans la substance blanche, on peut les suivre sur tout le trajet, grâce à l'absence des ferments oxydants dans la substance blanche.

En dehors de l'existence des granulations d'oxydases dans les dendrites et leurs ramifications, on voit, surtout sur les coupes longitudinales de la substance grise de la moelle, que les cellules nerveuses sont plongées dans une atmosphère de ferments oxydants. Je suppose que ceux-ci sont logés dans les terminaisons cylindraxiles qui forment

des plexus péricellulaires et prennent part à la constitution des synapses.

L'écorce du cervelet chez les mammifères, et surtout chez les oiseaux, se fait remarquer par la coloration très foncée de la couche moléculaire, remplie d'une grande quantité d'oxydases. Sur les coupes un peu plus fines, on se rend facilement compte qu'une grande partie de ces granulations siègent dans les prolongements protoplasmiques des cellules

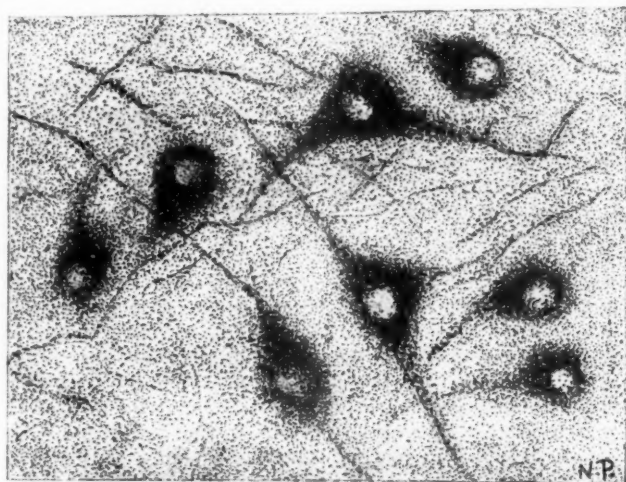


FIG. 4. — Coupe transversale d'un tubercule mamillaire chez l'homme. Elle montre des cellules multipolaires et leurs dendrites remplis de ferments oxydants.

de Purkinje, dont on peut suivre les ramifications et le trajet dans la zone moléculaire, jusqu'à la surface du cervelet.

Le pôle interne des cellules de Purkinje, constitué par l'axone, possède des granulations d'oxydases seulement à son origine, de sorte qu'on ne peut pas suivre son trajet dans la couche granuleuse, à cause de l'absence des granulations. Les petites cellules étoilées de la couche moléculaire contiennent de fines granulations d'oxydases qui mettent ces cellules particulièrement bien en évidence.

Dans la couche interne granuleuse, les cellules étoilées contiennent également dans leur protoplasme des ferments oxydants. On trouve également de fines granulations d'oxydases sur le trajet des dendrites.

Les images des ganglions sympathiques sont fort caractéristiques dans les pièces traitées par la méthode des oxydases. On peut assez facilement reconnaître le trajet des dendrites intra-et extracapsulaires, grâce à la présence des oxydases sur leur trajet.

D'une façon générale, on peut dire que les neurones de tous les centres nerveux, chez l'adulte, ne présentent pas la même quantité de ferments oxydants et qu'à côté de cellules dont le cytoplasme est riche en ferments, il y en a d'autres qui en contiennent moins. La même particularité existe pour les fibres musculaires striées, car même à l'état normal on voit à côté des fibres musculaires claires des fibres musculaires plus foncées, dont l'aspect dépend en première ligne de la quantité d'oxydases contenue dans ces fibres. La distinction de Ranvier entre muscle blanc et muscle rouge est également en rapport avec la quantité de ferments oxydants.

Dans les cellules nerveuses à pigment noir, comme celles du locus niger, du locus coeruleus, de certaines espèces cellulaires des ganglions sympathiques, on constate une espèce de balancement entre la quantité de pigment, qui est inversement proportionnelle à celle des ferments oxydants. Aussi, chez l'enfant, on ne trouve pas de mélanine, mais celle-ci augmente progressivement avec l'âge, de sorte que dans les cellules du locus niger, du locus coeruleus et des ganglions spinaux qui ne contiennent pas de mélanine pendant la vie fœtale et pendant la première enfance, on voit que chez l'adulte et chez le vieillard les granulations de mélanine remplissent le corps de la cellule nerveuse. Nous constatons un phénomène semblable dans la région fortement pigmentée de la peau, comme c'est le cas pour l'aréole du mamelon, où l'on ne trouve pas trace de ferments oxydants. Il sait depuis les recherches de Bloch (1), qu'un ferment spécial, la dopa-oxydase, préside à la formation du pigment. Etant donné cette diminution progressive des oxydases dans les cellules de ces régions, la question de la respiration de leur cytoplasma se pose. Etant donné que ces cellules pigmentées ont une action à remplir dans l'organisme, nous pensons que leur vie est ralentie et que leurs échanges nutritifs sont réduits au minimum. D'ailleurs, même à l'état normal, dans les centres musculolisses, disséminés dans l'axe cérébro-spinal, par exemple, le noyau dorsal du pneumogastrique, la quantité de ferments oxydants est moindre que dans les cellules du neurone moteur qui gouverne la fonction et la nutrition des muscles striés.

Cette concordance va encore plus loin, car les fibres des muscles striés.

(1) BLOCH : Das Problem der Pigmentbildung in der Haut (*Archiv f. Dermatol. u. Syphilis*, 1917). — Chemische Untersuchungen über das spezifische pigmentbildende Ferment der Haut, die Dopa-oxydase (*Hope Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, nos 5 et 6, 1917).

à leur tour, sont beaucoup plus riches en ferments oxydants que les fibres lisses.

Si les ferments oxydants font défaut dans les grands nerfs des membres et du tronc et dans leurs ramifications, il n'en est pas de même pour les terminaisons sensibles et motrices. Comme mes recherches ne sont pas encore terminées en ce qui concerne ces dernières, j'insisterai seule-

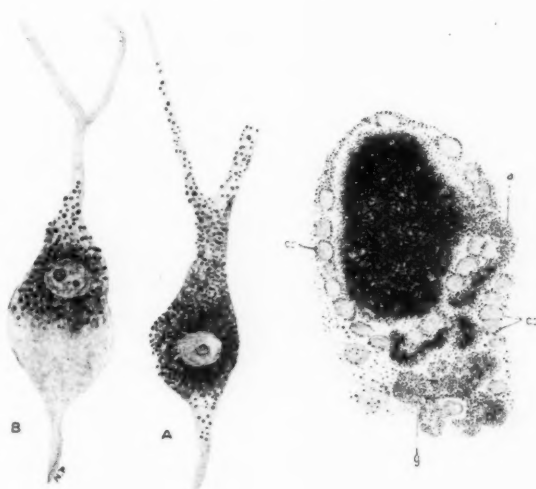


FIG. 5. — A gauche, deux cellules de Purkinje. Normalement (A), les granulations sont réparties à peu près uniformément dans le corps cellulaire et ses prolongements. Dans l'idiotie amaurotique (B), elles existent seulement dans la région périnucléaire et font défaut dans le dendrite principal et ses ramifications et la portion protoplasmique contiguë du corps.

A droite, cellule d'un ganglion spinal d'un chat. *a*, l'axone ; *g*, le glomérule, et *cs*, les cellules satellites. Le corps du neurone est rempli de ferments oxydants en masse compacte. L'axone, le glomérule et les cellules satellites en contiennent sous forme de granulations distinctes.

ment sur les résultats obtenus avec les terminaisons sensibles, qui mettent en évidence certains faits intéressant à la fois l'histologie et la pathologie de ces terminaisons.

La méthode des oxydases nous montre à l'intérieur des capsules tactiles de Meissner des disques remplis d'un grand nombre d'oxydases qui correspondent évidemment aux trajets spiroïdes du cylindre-axe et particulièrement aux varicosités qu'offrent les fibres nerveuses sur leur trajet. Il faut ajouter que la densité des granulations d'oxydases

varie dans des limites assez larges et que nous voyons des corpuscules plus riches que d'autres en ferments oxydants. D'ailleurs, chez certains sujets, les granulations d'oxydases sont beaucoup plus nombreuses que chez d'autres. Les portions de fibre qui unissent les varicosités sont à peu près invisibles, précisément à cause du petit nombre de granulations qui s'y trouvent. Dans le protoplasme qui se trouve entre ces disques, il y a des granulations disséminées. A la notion d'une cellule tactile qui se trouverait à l'intérieur des corpuscules de Meissner, il faut substituer la conception d'un syncytium, semblable à celui qui a été décrit, à la suite de M. Nageotte, par différents auteurs dans les nerfs en voie de régénérescence.

Il n'y a pas de cellules sensorielles dans les corpuscules du type Meissner, comme il n'y a pas de cellules de Schwann.

Les corpuscules de Pacini offrent une structure analogue au point de vue de la présence des oxydases. En effet, la fibre nerveuse, après avoir perdu son enveloppe médullaire, est chargée d'une quantité considérable de granulations d'oxydases qui permettent de suivre son trajet dans le bulbe granuleux central. Ces granulations peuvent être si denses qu'elles donnent aux cylindres-axe une coloration bleue foncée uniforme, où il est difficile de reconnaître l'individualité des granulations.

La massue ou les massues terminales du neurite sont également très chargées de granulations d'oxydases. Mais il y a quelque chose de plus : le bulbe dans lequel circule le neurite constitue une espèce d'atmosphère de ferments oxydants, qui l'accompagne sur tout son parcours.

La série de capsules concentriques qui entourent le bulbe granuleux central sont très pauvres en granulations d'oxydases qui se disposent autour des noyaux. Je dois ajouter que la fibre nerveuse préterminale du corpuscule tactile de Pacini possède elle-même des granulations d'oxydases, mais moins nombreuses que les neurites qui la terminent.

La même richesse d'oxydases est constatée dans les corpuscules gustatifs de la papille foliée du lapin qui contraste, en raison de cette accumulation de ferments, avec l'épithélium de Malpighi, lui-même assez riche en ferments. La présence des ferments oxydants en grand nombre dans les corpuscules sensitifs de la peau, du derme et de la région gustative de la langue constitue la meilleure preuve en faveur de l'opinion que j'ai émise antérieurement, à savoir : que les terminaisons sensitives sont des générateurs d'énergie nerveuse, tandis que le cylindre-axe joue plutôt un rôle de conducteur de cette énergie.

Nous n'entendons pas par là nier toute production d'énergie dans la fibre nerveuse.

Il y a des ferments oxydants dans le protoplasme de toutes les cellules des organes. Nous les avons retrouvés dans les cellules de l'hypophyse, de l'épiphyse, de la glande thyroïde, du foie, des reins, dans les

cellules de la substance médullaire de la capsule surrénale, dans les cellules de la glande séminale, dans le pancréas, dans les glandes salivaires, etc. Ici, comme dans les centres nerveux, les ferments oxydants font défaut dans le noyau et le nucléole. D'autre part, il n'y a pas d'oxydases dans les cellules interstitielles chez l'adulte, dans les cellules de la

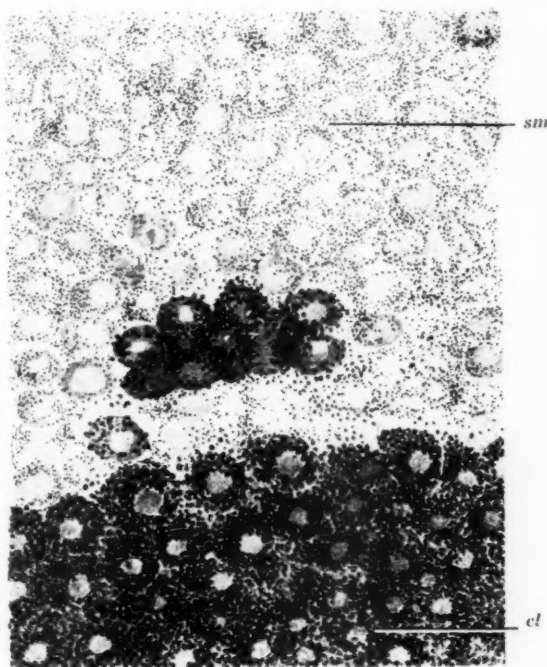


Fig. 6. — Coupe de la capsule surrénale d'un petit lapin montrant dans la couche corticale des cellules remplies de lipoides (*cl*) teintés en violet foncé par la méthode des oxydases, tandis que la substance médullaire (*sm*) est constituée par des cellules ayant dans le protoplasma des ferments oxydants.

cortico-surrénale, organe très riche en lipoides. Puis, à mesure que les organes vieillissent, les ferments oxydants diminuent et les différentes substances grasses les remplacent.

Il est intéressant d'établir que les glomérules de Malpighi ne contiennent pas d'oxydases chez l'adulte à l'état normal, tandis qu'elles s'y



trouvent pendant la période fœtale et dans divers états pathologiques. D'autre part, les cellules des plexus choroïdes sont pourvues de ferments oxydants. Nous avons là une preuve de la relation étroite qui existe entre l'énergie fonctionnelle d'un organe ou d'un tissu et la quantité d'oxydases qu'il contient. Le glomérule de Malpighi, simple filtre rénal, se comporte à peu près comme une membrane semi-perméable, tandis que les plexus choroïdes, qui jouissent de propriétés sécrétoires, contiennent des nombreux ferments oxydants. Aussi trouvons-nous une grande quantité d'oxydases dans tous les tissus glandulaires, comme dans les muscles, dont l'activité s'accompagne de dégagement de chaleur.

La capsule surrénale n'offre pas la même quantité d'oxydases dans la substance corticale et dans la substance médullaire ; chez l'enfant, le nouveau-né et chez l'adulte, il n'y a presque pas trace d'oxydases dans la substance corticale, tandis que chez l'embryon on en trouve attachées à la surface des lipoides. Par contre, la substance médullaire chez le nouveau-né et chez l'animal jeune (fig. 6) est riche en fines granulations d'oxydases, qui sont très fragiles, car leur activité est facilement troublée par les facteurs extérieurs, et leur mise en évidence réclame une attention particulière. C'est là la raison pour laquelle j'avais pensé autrefois qu'elle ne contenait pas d'oxydases du tout.

Les leucocytes contiennent en abondance des ferments oxydants pendant toute la vie, et cette quantité peut varier dans les états pathologiques ; par contre, les globules rouges du sang des mammifères et de l'homme n'en contiennent pas. Ce n'est que pendant les premiers mois de la vie embryonnaire, où les globules offrent des dimensions variables, qu'ils présentent une partie plus colorée que le reste ou bien, au contraire, une tache incolore, qui est la plaie, le noyau. Il existe une quantité considérable de granulations d'oxydases, bien colorées, inégales, qui forment une couronne autour du noyau ou bien autour de la région plus colorée des hématies.

#### ÉVOLUTION DES FERMENTS OXYDANTS

Pour étudier l'évolution des ferments oxydants, il faudrait s'adresser à l'analyse des phénomènes qui se passent pendant la vie embryonnaire à partir des premières ébauches des organes et suivre l'activité de ces ferments pendant toute la vie embryonnaire et après la naissance. Malheureusement, nous n'avons eu à notre disposition qu'un nombre restreint d'embryons, de sorte que nous ne pouvons donner que des renseignements incomplets sur cette question. Nous avons pu examiner seulement le système nerveux et les organes de fœtus âgés de 2 mois 1/2.

4 mois 1/2, 5 mois 1/2, 6 et 7 mois, et de fœtus à terme, de sorte que nous ne sommes pas en mesure de donner des renseignements sur les premières phases de l'apparition des ferments oxydants dans les cellules. Ce que nous pouvons affirmer pour le moment, c'est qu'à partir de 2 mois 1/2 les éléments constitutifs du système nerveux central et périphérique renferment des oxydases, aussi bien dans les cellules que dans les faisceaux nerveux. D'autre part, à cette époque, tous les organes contiennent des oxydases ; le placenta se fait remarquer par l'abondance de ferments oxydants et d'oxydasophores. Comme ce dernier mot reviendra souvent au cours de ce travail, nous tenons à ajouter que les oxydasophores sont des éléments mobiles qui, circulant dans le sang, émigrent dans les tissus et les organes. Les oxydasophores sont souvent représentés par les leucocytes, mais je n'entends pas qu'un oxydasophore représente une unité anatomique, mais plutôt une fonction dont sont chargés les éléments mobiles fabriquant et transportant les ferments oxydants vers les organes en voie de régénérescence ou de croissance, de même que vers les tissus qui subissent un processus inflammatoire.

Pendant toute la vie embryonnaire, il se trouve à l'intérieur de tous les organes un grand nombre d'oxydasophores qui apportent les ferments aux tissus en voie de croissance. Nous avons constaté ce phénomène aussi bien dans les centres nerveux que dans les viscères et dans la peau. Nous croyons que ces oxydasophores sont des centres de néo-formation de ferments, qu'ils livrent ensuite aux tissus pendant leur évolution. Mais, assurément, toutes les cellules, par leur activité et leur nutrition, ont la capacité de former elles-mêmes des ferments. Ce qui veut dire que nous serions disposés à admettre que les oxydases, de certains tissus tout au moins, auraient une origine double, l'une endogène et l'autre exogène, c'est-à-dire que les ferments qui reconnaissent cette dernière origine seraient apportés par les oxydasophores.

Il y a un autre point qui mérite d'être signalé, c'est que certaines espèces cellulaires, telles que les cellules névrogliques, qui pendant leur vie embryonnaire contiennent des ferments oxydants, après avoir contribué, grâce à ces ferments, à la différenciation histologique des fibres nerveuses avoisinantes, n'en contiennent plus lorsque leur rôle est terminé. En effet, nous n'avons pas pu déceler des granulations d'oxydases dans les cellules névrogliques chez le sujet normal, de sorte qu'on est amené à se demander par quel mécanisme respirent ces cellules, car assurément leur vie ne serait pas possible sans cette respiration due aux ferments intracellulaires. Probablement qu'interviennent les peroxydases et l'ion fer dans la respiration du cytoplasme des cellules névrogliques ; cette opinion mérite d'être contrôlée par des recherches expérimentales et pathologiques. En tout cas, mes études prouvent surabondamment que le protoplasme cellulaire et le noyau ont deux mécanismes

de respiration différents ; le noyau, qui contient du fer, remplissant le rôle de catalysateur, et peut-être une peroxydase qui, en général, ne contient pas de ferments oxydants.

Est-il nécessaire d'ajouter que le noyau des différentes cellules constitue, ainsi que je l'ai montré antérieurement, un gel homogène et qu'à l'ultramicroscope il est représenté par un vide optique, c'est-à-dire qu'il ne contient pas de granulations, par conséquent pas de ferments ? Nous voyons, à différentes époques du développement de la moelle, qu'à mesure que les faisceaux nerveux se différencient, les ferments oxydants disparaissent dans ces régions et que les régions qui se développent plus tard conservent encore les ferments oxydants pendant assez longtemps. Il y a à ce point de vue une relation étroite entre l'autogénie des ferments et la myélogénèse, c'est-à-dire que la région des faisceaux pyramidaux direct et croisé et des fibres des cordons postérieurs qui se myélinisent tard, offrent des ferments oxydants dans le cytoplasme névroglique qui siège à leur niveau, tandis que les faisceaux avoisants n'en contiennent plus trace. La présence des ferments oxydants pendant la vie embryonnaire et les relations intimes qu'affectent les neurites pendant leur développement, nous autorise, je pense, à affirmer que le tissu névroglique joue, par rapport aux fibres nerveuses des centres, le même rôle que le syncytium de Schwann joue vis-à-vis des fibres des nerfs périphériques. Nous ne voulons cependant pas identifier les cellules névrogliques au syncytium de Schwann. En effet, comme l'a montré Cajal et comme j'ai pu le constater également, ce syncytium se comporte différemment à l'égard des méthodes qui mettent en évidence la névroglie. Sans nier la parenté de ces formations, nous devons constater qu'elles se comportent très différemment aux points de vue histo-chimique et biologique. D'ailleurs, dans les processus pathologiques, les cellules névrogliques se comportent d'une toute autre manière que le syncytium de Schwann. Ce dernier est rempli d'oxydases pendant la régénérescence des nerfs, tandis que les mêmes ferments font totalement défaut dans les cellules névrogliques qui se multiplient dans les régions atteintes de dégénérescence.

Il y a encore à établir une relation entre le développement des fibres des nerfs périphériques et crâniens et le système sympathique.

A mesure que la myéline apparaît dans les premières, les fibres nerveuses se différencient, les ferments oxydants disparaissent, tandis que dans le système sympathique, comme je l'ai montré ailleurs, les ferments oxydants persistent toute la vie.

A un autre point de vue, nous voyons une accélération ontogénique pour certaines terminaisons sensitives, par exemple les corpuscules de Pacini et les corpuscules de Ruffini situés dans le tissu conjonctif. Les fibres nerveuses de ces corpuscules sont différenciées, alors que les cor-

puscules de Meissner n'ont pas encore atteint leur développement chez le nouveau-né.

Comme il y a une relation constante entre la fonction et l'organogénie, nous pouvons conclure que le nouveau-né emploie surtout la sensibilité de pression, plutôt que la sensibilité tactile, dont les appareils se différencient plus tard.

Les faisceaux nerveux du derme sont pourvus d'une quantité considérable d'oxydases, de sorte que dans les faisceaux nerveux isolés ou réunis on distingue des noyaux volumineux. Les espaces qui existent entre ces derniers sont remplis de granulations d'oxydases. Le fœtus, âgé d'environ trois mois, ne possède ni corpuscules de Pacini, ni corpuscules de Meissner, mais, par contre, on voit comme il se détache des faisceaux nerveux du derme, des branches qui se dirigent vers la couche de Malpighi, plus riche en ferments, où aboutissent les fibres.

A cet âge, les papilles du derme ne se sont pas encore bien différenciées, ce qui nous explique l'absence des corpuscules de Meissner. En outre, dans la région du derme embryonnaire, les fibres nerveuses forment un plexus anastomotique.

Quoique la méthode des oxydases ne permette pas d'analyser avec précision le développement des fibres nerveuses entre le quatrième et cinquième mois, on peut cependant affirmer qu'il n'y a pas de gaine de myéline différenciée, ni d'étranglements de Ranvier. Les fibres nerveuses sont pourvues de gros noyaux ovoïdes situés dans la direction axiale des fibres; dans le protoplasme qui entoure ces noyaux et cylindre-axes se trouvent disséminées des granulations d'oxydases fines ou grosses. Un phénomène important, c'est qu'à mesure que la fibre nerveuse se différencie et se couvre d'une gaine de myéline, les étranglements de Ranvier se dessinent, les granulations d'oxydases diminuent de plus en plus pour disparaître complètement de la fibre nerveuse. Par contre, les cordons du sympathique contiennent un grand nombre d'oxydases, non seulement pendant la vie utérine, mais aussi bien chez l'enfant et l'adulte. Il en résulte donc que le système nerveux sympathique est moins bien différencié par rapport aux nerfs spinaux et crâniens. Aussi le métabolisme, comme l'activité du système sympathique, doivent-ils forcément différer de ceux des nerfs spinaux et crâniens. Néanmoins les derniers ramuscules des nerfs crâniens et spinaux, et surtout les terminaisons sensitives (corpuscules de Meissner, de Krause, de Pacini), sont très riches en granulations d'oxydases. En me basant sur ces considérations histologiques, j'ai soutenu que les fibres nerveuses conduisent l'influx nerveux, tandis qu'au niveau des terminaisons il y a une production d'énergie.

En dehors des granulations d'oxydases dans les fibres nerveuses, dans le tissu conjonctif interfasciculaire, dans la gaine lamelleuse et dans le

neurilemme, on retrouve encore dans les nerfs périphériques, comme dans les muscles de l'embryon, à l'intérieur des petits vaisseaux et des capillaires, des blocs massifs d'une coloration bleue foncée, à la périphérie desquels il y a une auréole rayonnante de granulations très faciles à distinguer. La forme et le volume de ces blocs diffèrent dans des limites très larges ; ils peuvent avoir en effet un grand diamètre de 550 à 400  $\mu$ , le petit diamètre ne mesurant que la moitié de ces dimensions. Ces blocs existent non seulement chez l'embryon, mais aussi chez le nouveau-né et chez l'adulte, et, en général dans tous les organes où il y a une activité intense des oxydations ; ils sont disséminés à l'intérieur des capillaires et précapillaires, ou bien ils forment par leur contiguïté des masses qui oblitèrent littéralement la lumière des vaisseaux sur un trajet plus ou moins long. Ces blocs siègent presque toujours à l'intérieur des vaisseaux, mais parfois ils sont libres. Ils sont constitués par des cellules bourrées d'oxydases qui, couvrant leur noyau, le rendent invisible ; mais étant donné la forme variable de ces blocs et même l'émission de prolongements, nous devons admettre qu'il s'agit de cellules mobiles, pour la plupart de provenance hématique ou histiogène. Nous les appelons suivant leurs dimensions des oxydasophores ou des centres d'oxydation. Ils jouent un rôle considérable dans le transport des oxydases. Ces constatations nous font penser que, pendant la vie embryonnaire, l'activité de synthèse des oxydases des nerfs périphériques est très intense ; elles fournissent aux fibres nerveuses l'énergie nécessaire pour la croissance. Cette activité est l'œuvre des ferments du protoplasme du syncytium de Schwann ; mais à mesure que le processus de différenciation de la fibre nerveuse s'accuse, ils sont transportés dans d'autres régions, grâce aux cellules mobiles, les oxydasophores, qu'on retrouve en abondance dans les petits vaisseaux du tissu intra- et interfasciculaire et dans celui des gaines des vaisseaux nerveux et des nerfs. Il me semble qu'il y a accord parfait entre ces observations histologiques et les données de la physiologie qui montrent que les échanges nutritifs des nerfs à l'état normal chez l'adulte sont très réduits.

Fiessinger, qui a écrit un livre intéressant sur les ferments des leucocytes, croit que ces ferments ne passent dans le milieu ambiant que par la lyse cellulaire. Il ne s'agirait donc pas d'une sécrétion, mais d'une extériorisation autolytique. Une sécrétion est un acte vital, l'extériorisation autolytique est un acte cadavérique. Je ne saurais être aussi affirmatif que M. Noël Fiessinger, car je crois avoir constaté que des centres d'oxydation, c'est-à-dire des agglomérats d'oxydasophores rencontrés dans les tissus de l'embryon ou les tissus en voie de régénérescence ou de croissance, se détachent de véritables traînées de granulations qui se répandent dans le tissu environnant. Je suis donc disposé à admettre qu'en dehors du rôle vecteur des oxydasophores — soit hématiques, soit

Fig.

thiq  
nom  
brer  
son  
étar  
A  
le f  
d'ox  
AN

histiogènes — ils sont capables d'élaborer, suivant les besoins des tissus où ils se trouvent, la quantité de ferments nécessaires à la croissance et à la régénérescence.

Dans l'évolution des ferments oxydants, nous constatons un rapport intime entre la nutrition, la fonction et la quantité des ferments oxydants. La répartition des oxydases dans les centres de l'axe cérébro-spinal pourrait illustrer cette opinion. En effet, les cellules des ganglions sympa-

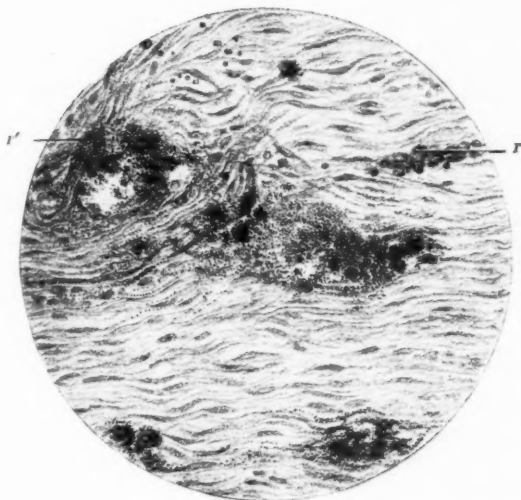


Fig. 7. — Coupe longitudinale à travers la cicatrice qui s'établit entre les deux bouts de la moelle d'un chien sectionnée depuis trente-deux jours. On y voit des vaisseaux dilatés remplis d'oxydasophores. La cicatrice elle-même n'offre qu'une quantité négligeable de ferments oxydants.

thiques et spinaux et de la substance grise antérieure possèdent un grand nombre de granulations d'oxydases ; ces granulations sont moins nombreuses dans les cellules pyramidales sus-granulaires, tandis qu'elles sont assez nombreuses dans les cellules de Betz, l'activité psychique étant tout à fait rudimentaire chez le fœtus.

À remarquer la richesse des ovules en granulations d'oxydases chez le fœtus âgé de sept mois, de même que l'existence d'un grand nombre d'oxydasophores au voisinage des vaisseaux.

## INVOLUTION ET MORT DES FERMENTS OXYDANTS

On a vu précédemment que les ferments oxydants subissent un processus de sénescence qui consiste dans la diminution de l'énergie avec laquelle ils réalisent la synthèse du bleu d'indophénol et que d'autre part, à la place des granulations d'oxydases, il en apparaît d'autres plus grossières, suite de la précipitation des premières. Ce processus de diminution de la capacité fonctionnelle des ferments aboutit à l'anéantissement de l'activité fonctionnelle d'une région donnée de la cellule, qui survient d'une façon fatale chez les individus, à mesure qu'ils avancent en âge.

On n'a qu'à regarder des coupes de moelle, de bulbe, de cerveau, etc., pour voir que les ferments oxydants qui, chez le nouveau-né et chez l'enfant, remplissaient complètement le corps du neurone, deviennent de moins en moins nombreux et que leur place est occupée en général par une substance grasse qui porte le nom de pigment jaune.

Dans la substance noire (locus coeruleus et certaines cellules des ganglions spinaux) les ferments oxydants sont remplacés par de la mélanine.

Aussi y a-t-il un rapport intime entre la quantité des ferments oxydants et la quantité de pigment. Chez le vieillard, beaucoup de cellules radiculaires de Betz, etc., sont occupées en grande partie par le pigment jaune. Cette constatation nous explique la diminution de l'énergie nerveuse chez les sujets âgés, de même que la diminution de la température.

La compression des cellules nerveuses par des processus inflammatoires ou par des tumeurs, l'intoxication du système nerveux, par exemple dans la pellagre, les poisons d'origine endogène qui réalisent les lésions de la sclérose latérale amyotrophique, l'atrophie musculaire progressive par dégénérescence des cellules radiculaires et les diverses maladies familiales (idiotie amaurotique, l'héréditaire-ataxie cérébelleuse) se caractérisent également par une diminution progressive du nombre des ferments oxydants. La suppression brusque de la circulation artérielle, comme dans la greffe des ganglions nerveux ou la culture, et l'autolyse *in vitro* nous offrent des exemples très caractéristiques de la mort des ferments oxydants dans les cellules qui siègent dans la profondeur des tissus greffés ou cultivés et où la pénétration des substances nutritives est arrêtée.

Il se passe dans ces cellules un véritable processus d'autolyse produit par la mort des ferments oxydants. Par contre, les cellules situées à la surface du ganglion greffé offrent une quantité plus ou moins grande de ferments oxydants et, grâce à leur présence, la cellule nerveuse non seulement peut vivre, mais montre des signes d'activité morphogène se traduisant par une formation de plexus péricellulaires et périaxonaux étudiés



par nous-mêmes et par MM. Nageotte et Cajal. La disparition des ferments oxydants dans les cellules en autolyse a pour conséquence l'accumulation des matières grasses dans les cellules satellites qui sont surchargées de graisse, car les ferments manquent pour détruire les matières grasses et lipoides non saturées. Un phénomène identique se passe dans le cas de culture *in vitro*, faite suivant la méthode de Burrows et de Carrel. Ici on voit également des cellules dont les ferments oxydants sont conservés, pour un certain nombre de cellules de la surface cultivée, et d'autres cellules qui offrent tous les degrés de diminution des ferments oxydants jusqu'à leur disparition complète. Dans ce dernier cas apparaît une surcharge graisseuse des cellules satellites.

La cellule géante, qu'on rencontre dans les granulations miliaries de la tuberculose, constitue un exemple très démonstratif du contraste qui existe entre la région centrale nécrosée de la cellule privée de ferments oxydants et la périphérie vivante, où l'on constate de vrais ferments.

L'évolution des ferments oxydants dans les ovules de la femme montre avec l'âge une diminution progressive, de sorte que les ovules pendant la puberté contiennent moins d'oxydases que chez l'enfant et le nouveau-né. On dirait que la diminution progressive des ferments oxydants est arrêtée par la fécondation, qui détermine comme phénomène principal, l'accélération des oxydations, et de cette façon l'ovule échappe à une mort certaine.

Cette constatation est conforme aux recherches de J. Lœb, qui depuis longtemps a montré que l'œuf d'oursin fécondé ne peut se développer qu'en présence d'oxygène libre ; supprimons complètement l'oxygène et le développement s'arrête, mais il recommencera aussitôt que cette substance est revenue. De ce fait et d'expériences analogues, Lœb a conclu que le spermatozoïde provoque le développement en accélérant les oxydations dans l'œuf. Cette conclusion a été confirmée par les expériences de O. Warburg et celles de Jacques Lœb et Wastenev, qui ont permis de voir que, grâce à la fécondation, la vitesse des oxydations dans l'œuf devient quatre à six fois plus grande qu'auparavant. C'est en réactivant l'ovule, c'est-à-dire en réveillant l'activité des ferments oxydants et en augmentant leur nombre, que la fécondation donne naissance à une nouvelle source d'énergie. Les autres éléments de l'organisme, c'est-à-dire les cellules nerveuses, les muscles et les glandes ne recevant pas une pareille stimulation, nécessaire à la formation des ferments, sont fatalement vouées à la mort. Nous n'avons, pour nous convaincre, qu'à suivre l'évolution des cellules ganglionnaires et radiculaires pendant la vie utérine et après la naissance. Nous voyons, en effet, que les cellules des ganglions spinaux, chez l'embryon de quatre mois et demi, sont remplies d'oxydases comme celles du fœtus à terme. Elles offrent seulement, chez ce dernier, un volume plus considérable, et par conséquent la cellule du

nouveau-né ne paraît pas contenir un nombre plus grand de ferments oxydants que celle du fœtus. Mais à partir d'une certaine époque, pendant que l'individu est encore jeune, les ferments oxydants disparaissent par endroits et à leur place apparaissent des granulations de substance grasse, c'est-à-dire le pigment jaune. A mesure qu'elles avancent en âge et qu'on s'approche de la vieillesse, le nombre des granulations de pigment augmente et celui des oxydases diminue ; autrement dit, ces matières grasses ne sont plus brûlées, s'accumulent dans le protoplasma des cellules, et la capacité respiratoire de ces dernières diminue de plus en plus dans la vieillesse.

#### ROLI DES FERMENTS OXYDANTS DANS LA RÉGÉNÉRESCENCE DES NERFS

Nous passons à présent à l'étude des changements histologiques qui caractérisent la régénérescence des nerfs sectionnés. Nous n'allons pas entrer dans l'histoire de cette importante question. On trouvera dans la remarquable monographie de Ramón y Cajal (1) sur la dégénérescence et la régénérescence du système nerveux un exposé complet de la question. Cet auteur non seulement a complété nos connaissances sur ce sujet, mais il a approfondi, plus que personne, le mécanisme intime des changements histologiques de la régénérescence. Il a même entrevu le rôle des catalyseurs et des ferments.

Nous allons esquisser quelques recherches de nature à éclairer le rôle des ferments oxydants qui conditionnent les phénomènes de régénérescence. Tout d'abord il y a lieu d'établir une différence très remarquable entre les phénomènes de dégénérescence et de régénérescence chez les animaux à sang chaud et à sang froid. Chez ces derniers, non seulement la régénérescence est lente, mais sa rapidité est fonction de la température du milieu ambiant. Nous avons montré, dans un travail antérieur avec M.-J. Minea, qu'on peut chez une grenouille, grâce aux variations de température, accélérer ou ralentir, à son gré, les phénomènes de régénérescence des nerfs sectionnés.

Chez la grenouille, comme chez l'animal à sang chaud, la vitesse de régénérescence est sous la dépendance de l'activité des ferments oxydants qui se trouvent dans le protoplasma du syncytium de Schwann et des oxydasophores. C'est ainsi, par exemple, que la section du sciatique de la grenouille, pratiquée en hiver, n'est suivie de phénomènes de régénérescence et de dégénérescence qu'après un temps considérable.

(1) S. RAMON Y CAJAL : *Estudios sobre la degeneracion y regeneracion del sistema nervioso*, Madrid, 1923, 2 vol.

Au bout de quinze jours, les vaisseaux du bout central sont plus riches en oxydases, mais, au bout de vingt jours, apparaît une cicatrice contenant des oxydases qui siègent dans les fibroblastes et les vaisseaux et à l'extrémité de quelques cylindraxes. Ce n'est qu'au bout d'un mois qu'apparaît une cicatrice bien indiquée contenant des oxydases dans le parenchyme nerveux, c'est-à-dire dans les bourgeons nerveux qui partent des extrémités des cylindres-axes et dans les différentes espèces de cellules conjonctives de la gaine des nerfs ou du tissu interstitiel. Le syncytium de nouvelle formation, dérivant des anciennes gaines de Schwann, est à peine indiqué. Quarante jours après la section, apparaît sur le nerf sciatique de la grenouille maintenu à 9°, une cicatrice teintée en bleu foncé et visible à l'œil nu. La quantité des oxydases a augmenté. On les voit dans les bourgeons nerveux qui, émanant des anciens cylindres-axes, avancent dans le syncytium en voie de formation et qui est disposé en minces travées. Puis par une quantité considérable d'oxydases pénètre dans la cicatrice par les vaisseaux des gaines des nerfs ; elles donnent à celles-ci la coloration bleue. Plus tard les granulations siègent dans les nombreux fibroblastes formant la cicatrice. Dans le bout périphérique, la quantité d'oxydases est moindre. Il n'y a pas de tractus du syncytium de Schwann qui pénètrent de l'extrémité du bout périphérique dans la longueur du nerf. Cela n'a rien d'étonnant, étant donné qu'en dehors de la dégénérescence traumatique produite par la section, la myéline se fragmente, sans se transformer, en graisses.

Le processus de régénérescence est autrement actif dans les nerfs sectionnés depuis trente jours chez la grenouille maintenue à 22°. Ici, le travail de cicatrisation et de régénérescence par des éléments propres du nerf est plus considérable. Il y a une prolifération très active du syncytium neurotisé de Schwann, formant un plexus inextricable de fibres jeunes, qui rappellent celles de Remark. Entre ces travées du syncytium, on remarque des fibroblastes contenant eux aussi des oxydases. La participation du plexus de nouvelle formation à la formation de la cicatrice est très accusée. Il y a, en outre, dans la cicatrice, des blocs d'oxydases en quantité considérable, qui affectent souvent la forme de sphères rayonnantes. Dans le bout périphérique, au niveau de l'extrémité supérieure, le même processus de néo-formation de travées du syncytium se produit, mais moins activement que dans le bout central. Puis on aperçoit la myéline réduite en boules, dont quelques-unes colorées en violet par le mélange de diméthylparaphénylènediamine et l' $\alpha$  naphthol. Ainsi la fragmentation de la myéline, processus physique, est suivie d'un autre processus chimique de dédoublement, dû à l'action d'un ferment hydrolysant.

En opposition avec la lenteur des phénomènes de dégénérescence et de régénérescence des nerfs sectionnés, chez les batraciens, on cons-

tate chez les oiseaux une accélération considérable. Elle est en fonction de la température de cette classe d'animaux, car la température accélère aussi bien toute réaction chimique, qu'elle favorise l'activité des ferments. Or mes études ont montré que leurs tissus, surtout leur foie, contiennent des ferments oxydants en quantité très grande. Ce sont des animaux polyoxydasiques, tandis que les batraciens sont des oligo-oxydasiques. Si nous coupons le sciatique chez un pigeon, un névrôme se forme déjà après deux jours, et par la méthode des oxydases, nous constatons, à l'extrémité du bout central, des phénomènes de régénérescence manifeste : régénérescence terminale des ramifications collatérales, des appareils en spirale et des boules terminales (fig.). La cicatrice est déjà neurotisée, et les fibres de néo-formation se dirigent vers le bout périphérique où la dégénérescence est achevée et ses produits enlevés par les macrophages. Si nous pouvons d'un côté accélérer les phénomènes de régénérescence chez la grenouille en élevant sa température, nous pouvons, de l'autre côté, transformer par l'ablation de la thyroïde, un animal à température constante, tel que le chien, en un animal à température variable, et alors il s'ensuit un ralentissement des échanges nutritifs, voire même une diminution des ferments oxydants et un retard des phénomènes de régénérescence des nerfs. Nous l'avons pu mettre en évidence depuis longtemps, en collaboration avec M. Minea, chez les animaux auxquels on a enlevé l'appareil thyro-parathyroïdien. M. Walter a confirmé notre opinion. Il est vrai que Catola et Zalla ont obtenu un résultat négatif.

Nous allons passer à présent à la description des modifications que l'on constate dans le bout central et périphérique des nerfs sectionnés du chien par l'emploi de la méthode des oxydases.

Les phénomènes de régénérescence des fibres nerveuses sont annoncées chez les homéothermes, comme chez les hétérothermes, par l'apparition des oxydases au niveau de l'extrémité du bout central. Déjà, au bout de trente heures, on peut constater que les cylindres-axes sont gonflés et garnis d'oxydases sur un trajet plus ou moins grand et finissent par une massue.

La section du sciatique chez un jeune chien montre, après sept jours, à l'extrémité du bout central, les cylindres-axes gonflés et garnis, au centre ou à la périphérie, de granulations d'oxydases qui l'enveloppent plus ou moins complètement.

A mesure que les fibres nerveuses se rapprochent de la cicatrice, elles changent de direction, décrivant des arcs de cercle en s'entre-croisant.

Quoique la méthode par les oxydases ne permette pas de distinguer la structure du syncytium de Schwann, on voit, par la coloration du fond par l'érythrosine, que les fibres de nouvelle formation circulent dans

les travées du syncytium et changent de direction suivant ces dernières. Dans le bout central, à l'extrémité de quelques fibres, on observe des massues, plus ou moins volumineuses, pourvues d'oxydases. Les travées du syncytium parcourent la cicatrice pour se diriger vers l'extrémité du bout périphérique, où elles se confondent avec les travées de ce dernier. (Fig. 8.)

Le processus de néo-formation des travées du syncytium et l'augmen-

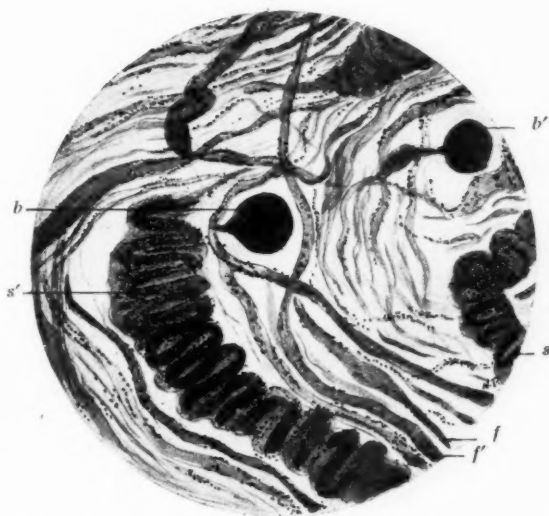


Fig. 8. — Extrémité du bout central du nerf sciatique quarante jours après la section. On y voit des appareils en spirale *S S'* sur le trajet desquels on voit des ferments oxydants qui existent aussi dans les fibres de nouvelle formation situées entre les appareils en spirale (*f, f'*). En outre, on voit deux boules terminales (*b, b'*) dont la première est formée et contient beaucoup de ferments oxydants, tandis que les granulations de la seconde sont pâles, ce qui indique que les ferments sont en voie de dégénérescence.

tation des granulations d'oxydases dans le protoplasma du syncytium et autour des cylindres-axes de néo-formation s'accusent à mesure que le processus de régénérescence avance et que les faisceaux de régénérescence deviennent plus nombreux. C'est ainsi que trente jours après la section du sciatique du chien, il y a un névrome constitué par des tractus du syncytium, dans lesquels reposent plusieurs fibres nerveuses réunies dans une gaine commune. Ces faisceaux s'éparpillent dans la

cicatrice et passent ensuite dans le bout périphérique. A l'extrémité du névrome, s'est formé un réseau riche en capillaires à l'intérieur desquels il y a des blocs rayonnants d'oxydases. Chez un lapin avec section du pneumogastrique datant de trente jours, nous avons trouvé au niveau du névrome un grand nombre de massues terminales affectant des formes différentes, pourvues d'un nombre considérable d'oxydases.

La disposition de ces dernières varie d'une massue à l'autre ; tantôt elles occupent toute leur étendue et sont denses, tantôt elles sont plus clairsemées ou ne siègent que dans la partie supérieure.

Chez un chat, on a pratiqué également l'arrachement du sciatique et sacrifié l'animal après trente jours. L'image histologique est toute différente de celle du cas précédent. Tout d'abord, la cicatrice est très longue et constituée essentiellement par des travées du syncytium réunies en faisceaux plus ou moins compacts, de directions et dimensions variables. Ces faisceaux s'entrecroisent à mesure qu'ils se rapprochent de l'extrémité du bout périphérique et forment des travées orientées de différentes manières ; à la périphérie, ils ont une direction divergente, plus désorientée que ceux qui circulent dans la partie centrale.

Le rôle des ferments oxydants dans l'évolution des phénomènes de régénérescence de la moelle est décisif. Nous avons pratiqué à cet effet plusieurs sections complètes de l'axe spinal et examiné les pièces traitées par la méthode des oxydases à des niveaux différents. Comme nous reviendrons dans un travail plus complet sur la question, nous n'allons donner qu'un court résumé de ces recherches. Sept jours après la section on constate, à l'extrémité des deux bouts, un assez grand nombre d'axones se signalant par la présence à leur intérieur de granulations d'oxydases. Leur calibre n'est pas uniforme ; elles offrent, de distance en distance, des renflements fusiformes ou plus ou moins sphériques, au niveau desquelles les granulations sont plus denses, tandis que la portion intermédiaire est amincie et contient moins de ferments. Certaines finissent par ce que Cajal a appelé des « boules de rétraction », qui sont aussi chargées de granulations colorées en bleu. A mesure qu'on se rapproche de la partie terminale, on voit un grand nombre de boules devenir libres par un processus d'autotomie. Toutes ces boules sont remplies de ferments oxydants ; mais dans certaines d'entre elles on voit une raréfaction, ou même une disparition à la périphérie, et alors la massue paraît être constituée par deux régions : l'une centrale dans laquelle il y a un grand nombre de granulations et l'autre, périphérique, qui tranche avec la première par l'absence plus ou moins complète d'oxydases.

Le même phénomène peut également s'observer dans les boules de rétraction.

En dehors de fibres moniliformes, que nous avons décrites, on en

trouve d'autres en voie de ramification qui peuvent traverser le tissu névroglie de nouvelle formation sans pénétrer dans la cicatrice conjonctive formée par des fibroblastes peu fournis en oxydases et par des faisceaux collagènes. Au bout de trente jours, les phénomènes de régénérescence sont beaucoup plus avancés et se présentent sous l'aspect suivant : on aperçoit, à une certaine distance de la cicatrice, dans le bout inférieur de la moelle, des fibres qui se distinguent par la

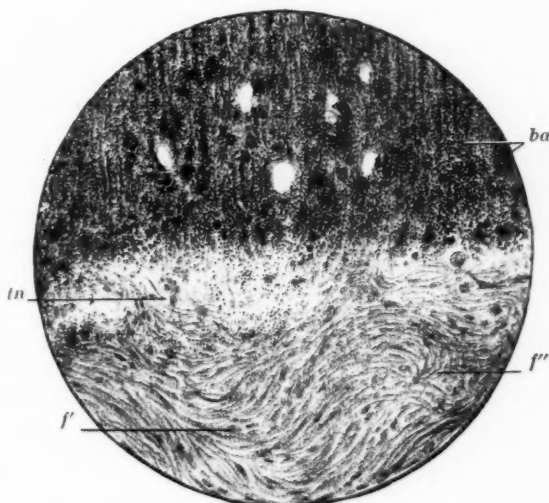


Fig. 9. — Section de la moelle du chien datant depuis trente-deux jours. En bas, on voit la cicatrice constituée par un tissu dense avec des fibroblastes ( $f'$ ,  $f''$ ) près une région intermédiaire constituée également par un tissu lâche de névroglie dans lequel on peut suivre les ramifications des fibres nerveuses, et enfin une région supérieure constituée par des fibres nerveuses pourvues de massues dont quelques-unes sont en autotomie ( $ba$ ).

présence, à leur intérieur, de granulations d'oxydases qui permettent de suivre très facilement leur trajet.

On peut concevoir plusieurs catégories de ces fibres ; quelques-unes, après un court trajet, présentent une espèce de renflement piriforme ou ovalaire. De leur trajet ou bien de la massue terminale se détachent des ramifications parfois presque sessiles, finissant par un bouton près de la fibre ; d'autres fibres ont un trajet plus long, offrant sur leur parcours des renflements moniliformes et finissant également par



une massue oblongue. Le calibre de ces fibres est tantôt mince, tantôt gros. Les ramifications, qui se détachent des fibres longues, finissent par un bouton au voisinage de la fibre d'origine et offrent parfois l'apparence de branches portant des fruits. D'autres fois, ces ramifications sont plus nombreuses et constituent une colonie donnant l'aspect de formations en rosette que nous avons décrites autrefois, avec M. J. Minea (1), dans les moelles comprimées. La partie terminale du bout inférieur offre un aspect aréolaire. Les aréoles, où se trouvent des macrophages, sont délimitées par des cellules névrogliques munies d'un grand nombre de prolongements et par des capillaires. A la surface de ces tissus de nouvelle formation circulent des fibres de nouvelle formation, suivant un trajet capricieux et formant parfois un plexus plus ou moins inextricable. A mesure que l'on se rapproche de la cicatrice conjonctive qui constitue le trait d'union entre les deux bouts, les fibres de nouvelle formation diminuent pour disparaître finalement, de sorte que, dans la cicatrice conjonctive, constituée par des fibroblastes à prolongements ramifiés, siégeant dans une masse fondamentale amorphe, on n'aperçoit plus, tout au moins par la méthode des oxydases, des fibres de nouvelle formation. Ces fibroblastes sont peu fournis en oxydases, et le tissu fondamental qui les sépare n'en contient pas trace.

Conformément à nos recherches antérieures, et d'accord avec les idées de Cajal et de O. Rossi, nous constatons que les fibres nerveuses de la moelle épinière sont capables de phénomènes de régénérescence. En effet, on observe du côté du bout inférieur la plupart des épisodes histologiques qui caractérisent les phénomènes de régénérescence des nerfs périphériques. Il y a de la turgescence des fibres restées en relation avec leur centre trophique. Dans l'intérieur de ces fibres apparaissent des oxydases qui remplissent l'axone, grâce auxquelles on peut les suivre sur un long trajet. Il y a ensuite des phénomènes de régénérescence collatérale et terminale, cette dernière sous forme d'arborisation ; et même plus, la partie terminale du bout central contient un plexus de nouvelle formation, dont les fibres cheminent à la faveur des cellules névrogliques et des vaisseaux, mais d'habitude ne pénètrent pas dans la cicatrice conjonctive, où les ferments oxydants sont en petite quantité. Sans doute, ces phénomènes de régénérescence ne sont pas si riches et si multiformes que dans le bout central d'un nerf sectionné, mais tout prouve que les fibres ascendantes des cordons postérieurs et antéro-latéraux sont capables d'accroissement et de véritables phénomènes de régénérescence. Malheureusement, la cicatrice conjonctive

(1) G. MARINESCO et J. MINEA : Nouvelles contributions à l'étude de la régénérescence des fibres du système nerveux central (*Journal für Psychologie und Neurologie*, vol. 17, 1910).

réunissant les deux bouts ne constitue pas un milieu favorable, ni mécaniquement ni chimiquement, et ne contient pas de voies préétablies, aménagées pour loger des fibres nouvelles et fournir l'énergie nécessaire de croissance, comme c'est le cas pour le syncytium de Schwann dans les nerfs périphériques. D'ailleurs, les neurones centraux, exception faite pour les cellules des ganglions spinaux, paraissent plus fragiles, et M. Minéa et moi nous avons essayé en vain de les cultiver *in vitro*. Pour toutes ces raisons, la régénérescence de la moelle épinière consé-

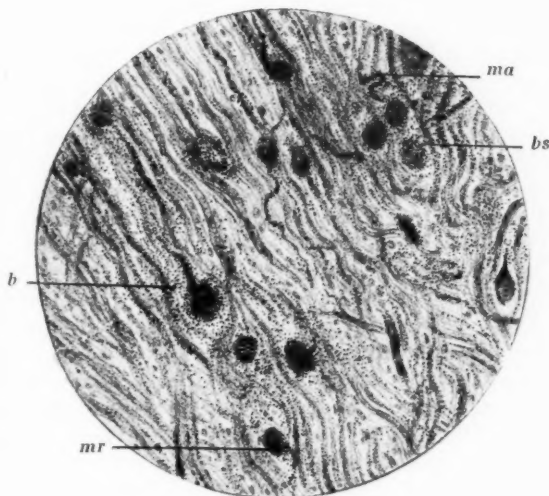


FIG. 10. — Elle montre des détails de structure au niveau de l'extrémité inférieure de la moelle de chien sectionnée depuis trente-deux jours. On y voit des fibres fines dont quelques-unes finissent par une massue (*b*, *bs*); *ma*, massue en autotomie; *mr*, massue rétrograde.

cutive aux sections est frustrée, désordonnée, non adaptée; aussi n'aboutit-elle jamais à la restauration complète. L'impulsion nutritive, envoyée par le corps de la cellule le long des fibres sectionnées, tarit assez vite au bout d'un certain temps et les massues terminales subissent un processus de dégénérescence qui se traduit par l'altération des ferments oxydants, qui persistent seulement dans la partie centrale; puis ils disparaissent de cette dernière et la massue se présente comme dans les racines postérieures des tabétiques, c'est-à-dire qu'elle est totalement dépourvue de ferments oxydants. A ce propos, je dois faire

remarquer que les boules en autotomie ne meurent pas immédiatement, car elles contiennent des ferments oxydants. Autant que ceux-ci n'ont pas disparu complètement, elles continuent de vivre.

On constate donc après la section des nerfs comme après la section de la moelle épinière qu'un certain nombre de fibres nerveuses sont pourvues à leur extrémité d'une boule ou d'une massue remplie de ferments oxydants, comme pour le cylindraxe terminal. Un certain nombre de cellules deviennent libres à la suite de la lyse de l'extrémité terminale de la fibre, mais elles continuent à posséder des ferments oxydants et subissent aussi bien que les boules des modifications intéressantes. C'est ainsi que leur périphérie devient hyaline, tandis qu'une partie centrale plus ou moins étendue offre encore des granulations d'oxydases. Il est à remarquer que là où les granulations persistent, le réseau fibrillaire existe aussi, tandis qu'à la périphérie il a disparu. Mais, à un moment donné, surtout dans les processus pathologiques (tabès, etc.), on constate que les boules des racines postérieures, la plupart en autotomie, offrent une capsule et manquent de granulations; elles se transforment probablement en corpuscules amylacées. Ces constatations nous permettent de mieux saisir l'importance des masses terminales dans la régénérescence. En effet, tandis que dans certaines fibres l'énergie de croissance est dépensée en formation de fibres terminales et de collatérales, dans d'autres, au contraire, il y a augmentation sur place des ferments oxydants, mais l'impulsion de croissance en longueur est ralentie. Alors, apparaissent ces boules terminales qui, pour la plupart, sont vouées fatalement à la mort, car l'activité de leurs ferments étant ralentie progressivement, elles n'ont plus de fonction à remplir. On doit donc considérer ces boules comme un produit de dégénérescence. Les boules de rétraction des cellules de Purkinje du cervelet sont de deux sortes: les unes, qui contiennent des ferments oxydants et d'autres qui en sont dépourvues. Ici, nous remarquons la relation étroite qui existe entre la structure des cellules de Purkinje et celle des boules de rétraction. Lorsque les ferments de ces cellules sont conservés, les dernières possèdent également des oxydases dont le nombre diminue à mesure que les granulations du cytoplasma s'altèrent. Donc, on peut conclure que, tout au moins dans certains cas, les altérations des boules terminales sont secondaires aux modifications éprouvées par les cellules auxquelles appartiennent les fibres pourvues de boules altérées.

La méthode de Cajal pour l'impregnation des cylindres-axes, comme celle des oxydases, nous permettent de constater qu'il n'y a pas de différence essentielle entre la capacité de régénérescence des fibres nerveuses médullaires qui ne possèdent pas de gaine de Schwann et celle des nerfs périphériques. Les deux espèces de fibres peuvent créer, à la suite de leur section, des bourgeons terminaux et des ramifications collatérales.

Dans les deux cas, nous constatons soit des boules de trajet, soit terminales, chargées d'oxydases. Un certain nombre de boules tombent rapidement en autotomie. Il y a en plus une néo-formation arborescente des neurites. Peut-être y a-t-il une différence entre la richesse des fibres de néo-formation dans les deux cas, mais ce qui distingue la régénérescence des fibres de l'axe spinal de celle des nerfs périphériques, c'est que la cicatrice névroglique intérieure n'est pas adaptée à recevoir les neurites de nouvelle formation. Il n'y a pas entre les voies que la névroglie offre et celle du neurite de néo-formation une adaptation parfaite, comme cela arrive pour le syncytium de Schwann des nerfs périphériques. D'autre part, la cicatrice conjonctive sous la dépendance de la dure-mère est pauvre en ferments oxydants et, étant de consistance assez ferme, elle n'offre pas un milieu favorable à la progression des neurites. Ramon y Cajal, avec son talent d'observation, a mis en évidence le rôle de ces deux cicatrices, névroglique et conjonctive, dans la régénérescence de la moelle.

Nos recherches sur la régénérescence des nerfs et de la moelle épinière ont mis en évidence l'intervention d'un facteur nouveau qui commande tous les phénomènes histologiques caractérisant non seulement la régénérescence du système nerveux, mais de tous les tissus en général et la cicatrization des plaies.

Sans ferments oxydants, pas de croissance des nerfs et point de régénérescence nerveuse. Plus ces phénomènes sont abondants, plus la régénérescence est accélérée, comme cela résulte des expériences pratiquées sur les animaux homéothermes et hétérothermes.

Pour la croissance comme pour la régénérescence des fibres nerveuses, l'activité des oxydases est un phénomène essentiel. On savait que les ferments oxydants jouent un rôle important dans la fécondation. Il en est de même dans la croissance et dans la régénérescence des nerfs, comme nous l'avons montré antérieurement. Chez l'embryon, la croissance, la nutrition et le développement de la fibre nerveuse sont gouvernés par le métabolisme de la cellule nerveuse.

L'analyse des phénomènes morphologiques qui se passent à l'extrémité du bout central montre que le signal de la régénérescence est donné par l'accélération des oxydations, ainsi que cela résulte de la présence d'oxydases dans les axones jeunes qui poussent dans des cylindres-axes anciens.

Ajoutons encore que toutes les métamorphoses de cylindres-axes, telles que les boutons et les massues terminales, ainsi que les appareils en spirale, s'accompagnent d'une apparition d'oxydases.

Pour la croissance comme pour la régénérescence des nerfs, on s'est demandé si la formation des voies préexistantes était nécessaire. La question a été envisagée à ce point de vue par Hensen et Held.

D'après ces auteurs, des cellules issues des ébauches du système nerveux émigrent le long des trajets que suivront les futurs nerfs. Ces cellules s'anastomosent entre elles par autant de petits ponts protoplasmiques, de « plasmodesmes », comme les appelle l'histologiste allemand. C'est dans ces voies plasmodesmales préformées que chemineront les cylindres-axes issus des cellules centrales: aussi, au fur et à mesure de la croissance du nerf, les « plasmodesmes » se transforment en « neurodesmes ».

Tout le système nerveux est formé d'éléments nobles croissant au sein des trabécules cytoplasmiques d'un syncytium; ainsi se constitue un *neurencytium*.

Ce fut Cajal qui, le premier, émit l'hypothèse que l'orientation des cylindres-axes et des prolongements nerveux en général pouvait être dirigée par l'existence de courants de substances positivement chimiotaxiques élaborées par les cellules vers lesquelles doivent se diriger les jeunes axones. Dans une série de travaux remarquables, cet éminent savant a fondé la doctrine du *Neurotropisme*, terme créé par Forsmann (1900); en vertu de cette doctrine, les neurites jeunes sont attirés par des substances chimiques et des catalysateurs.

On sait que cette doctrine a trouvé de nombreux partisans et a joui d'une grande notoriété. J'ai indiqué dans des publications antérieures, qu'en ce qui concerne la régénérescence des nerfs sectionnés, la présence d'un syncytium (Nageotte) est indispensable pour la morphogénèse des fibres de nouvelle formation.

Si je devais m'en rapporter aux recherches assez incomplètes que j'ai faites jusqu'à présent, je serais tenté d'admettre que, chez l'embryon, comme dans les phénomènes de régénérescence des nerfs chez l'animal adulte, les neurites circulent dans les voies protoplasmiques préétablies, riches en oxydases et en catalysateurs, et que l'organisation de la fibre nerveuse, c'est-à-dire son évolution normale, n'est possible qu'à l'intérieur de ces voies spéciales.

Il faut admettre, d'autre part, que, pour l'architecture définitive des fibres nerveuses, la présence du syncytium est nécessaire. En effet, les travées du syncytium assurent un support spécial aux fibres jeunes, et grâce à des échanges nutritifs réciproques entre ce syncytium et les fibres jeunes, celles-ci peuvent arriver au dernier terme de leur développement. Comme nous l'avons montré, les fibres du syncytium dans les ganglions ou en dehors des ganglions, même chez l'animal adulte, suivent le trajet d'un syncytium garni d'oxydases, et à ce point de vue nous devons voir dans la sympathique une organisation primitive qui a dû précéder les systèmes des nerfs périphériques et des fibres des centres nerveux. En effet, les fibres de la substance blanche, dans tous les centres nerveux cérébro-spinaux, sont dépourvues d'oxydases, qui

sont par contre abondantes à l'intérieur des travées nerveuses des ganglions sympathiques, tandis que les faisceaux nerveux des ganglions spinaux ne contiennent pas de pareilles granulations.

Pour l'organisation définitive des fibres nerveuses, le syncytium de Schwann ou des voies préformées jouent un rôle décisif, comme l'a dit M. Nageotte, « la névroglie construit les nerfs et les neurites s'y logent ». Cela n'exclut pas d'une façon absolue que des fibres nerveuses de nouvelle formation ne puissent pas circuler librement en dehors du syncytium, c'est-à-dire qu'elles ne soient pas emprisonnées dans le syncytium.

S. Ramón y Cajal (1) vient de montrer que, pendant la première phase de la régénérescence, les fibres de nouvelle formation peuvent circuler entre les cellules conjonctives et sur les fibroplastes embryonnaires à la faveur du stéréotropisme avant qu'il ne se produise des travées du syncytium. Je pense que cette constatation est exacte.

Lorsqu'on analyse les phénomènes de régénérescence qui se déroulent dans la moelle et dans les nerfs périphériques, on est frappé du fait que, dans cette régénérescence, interviennent des réactions chimiques, qui se succèdent d'une façon uniforme et dans un sens déterminé. La section d'un nerf périphérique est suivie de l'apparition de ferments oxydants dans le bout central et de la création de voies anatomiques qui reçoivent les jeunes neurites et leur livre l'énergie nécessaire, non seulement à la croissance, mais à l'organisation définitive ; aussi longtemps qu'il n'y a pas d'influence perturbatrice, les phénomènes de régénérescence suivent un trajet fixe.

Dans le bout central, dans la cicatrice et dans le bout périphérique, se produisent des phénomènes chimiques et morphologiques coordonnés qui, après une série de remaniements du syncytium, aboutissent à la construction d'un nerf nouveau du même modèle que celui d'un nerf normal. De pareils phénomènes ne se produisent pas après la section de la moelle épinière, où la cicatrice constitue un milieu défavorable à la nutrition et à la progression des fibres de nouvelle formation. Il n'y a pas, dans ces derniers, une répétition des conditions de l'évolution ontogénique. Je dois rappeler (v. chapitre « Evolution des ferments oxydants ») que, dans la moelle de l'embryon, il existe des voies de nature névroglie, riches en ferments oxydants, où sont logées les fibres en voie de croissance. Or, du fait du développement de l'animal, les tissus de l'axe spinale subissent des changements profonds. Il n'y a plus, après la section de la moelle épinière, l'harmonie de développement de ces tissus qui existait pendant la vie embryonnaire.

(1) S. RAMON Y CAJAL : Algunas observaciones contrarias à la hipótesis sincytial de la regeneración nerviosa y neurogenesis normal (*Trabajos del Laboratorio de investigaciones biológicas*, Madrid, vol. XVIII, mars 1921).

Après la naissance, à mesure que l'individu évolue, les conditions de vie changent, et cela est si vrai que nous n'avons jamais vu dans les territoires dégénérés des cordons postérieurs chez les tabétiques, ou bien dans la zone des faisceaux pyramidaux chez les hémiplegiques, l'apparition de ferments oxydants, comme cela se constate pendant l'ontogénie.

Après avoir constaté le rôle déterminant des ferments oxydants dans la croissance et la régénérescence, il apparaît évident que, dans les tumeurs, où il y a une multiplication exagérée des tissus et une croissance progressive, les ferments oxydants doivent également intervenir. Aussi, constatons-nous, même dans les cellules du goitre exophtalmique, dans les adénomes vulgaires de la glande thyroïde, que les granulations d'oxydases et même les vaisseaux qui nourrissent la tumeur sont chargés d'oxydasophores. On peut dire d'une façon générale que la vitesse de croissance des cellules des tumeurs est en rapport direct avec la quantité de ferments oxydants qu'elles contiennent. Mais il y a quelque chose de plus important encore. Dans un cas d'acromégalie avec diabète sucré, que j'ai pu examiner au point de vue anatomo-pathologique, grâce à l'obligeance du docteur D. Em. Paulian, j'ai trouvé que les cellules du lobe antérieur de l'hypophyse qui chez l'adulte contiennent beaucoup de granulations de lypoïdes et, dans un cas d'adénome pituitaire, les cellules étaient remplies de ferments oxydants.

Nous savons depuis longtemps que la section, la résection et l'arrachement d'un nerf sensitif ou moteur déterminent dans son centre d'origine des modifications plus ou moins profondes, en rapport avec la violence du traumatisme. Ces modifications intéressent la substance chromatophile, les neurofibrilles, le noyau et les nucléoles, etc. La méthode des oxydases nous permet d'enregistrer également des changements correspondants des ferments oxydants. Disons-le de suite : l'ultra-microscope, comme la coloration vitale et la méthode des oxydases, montrent d'une façon indubitable qu'il n'y a pas, dans le cytoplasme, des corpuscules de Nissl, qui ne sont en réalité qu'un produit artificiel dû aux fixateurs qui précipitent les granulations colloïdales. Aussi n'y a-t-il pas de chromatolyse, c'est-à-dire dissolution des éléments chromatophiles. La méthode des oxydases ne nous révèle pas, dans le cas de section simple d'un nerf, de modifications sensibles des ferments oxydants ; cependant, lorsque la cellule est très tuméfiée, elle montre, en dehors du déplacement du noyau, que les granulations n'ont pas la densité normale, mais, dans la phase de réparation, alors que la méthode de Nissl montre des corpuscules plus foncés, on constate également que la quantité des oxydases est plus grande, et la cellule devient alors foncée. Lorsque le traumatisme a été plus violent, comme c'est le cas pour la résection d'un grand trajet de nerf, on voit, en dehors d'une réduction de volume de la cellule, une diminution des granulations d'oxydases.



Dans l'arrachement du nerf, les lésions sont encore plus profondes. A la désorganisation et l'atrophie de la cellule correspond une diminution plus ou moins complète des ferments oxydants.

Les phénomènes consécutifs à la compression des nerfs mettent en discussion les relations qui peuvent exister entre les graisses en général et les oxydases. En effet, même au bout de deux jours, lorsque la compression a été un peu plus forte, on aperçoit une réaction des noyaux de Schwann et l'apparition d'un nombre plus ou moins considérable de granulations autour du noyau ou disséminées dans certains trajets. Or, dans la myéline et surtout dans le syncytium dégénéré, on peut voir, en dehors de granulations fines d'oxydases, un certain nombre de gouttes ou gouttelettes qui se colorent en violet, en gris-bleu ou en bleu. A la surface de certaines gouttelettes on voit un granule distinct coloré en bleu. Si, en ce qui concerne l'apparition des granulations d'oxydases dans le syncytium en vertu de l'élaboration de son protoplasme qui peut multiplier les ferments, il n'y a pas de discussion possible, il n'en est pas de même pour les gouttes ou les gouttelettes qui se colorent parfois de la même manière que les ferments oxydants. Cette constatation réduit en quelque sorte la valeur de la méthode utilisée et justifierait l'opinion de ceux qui prétendent qu'elle ne serait qu'une réaction des lipoides.

Même au bout de vingt-quatre heures, à la suite de la compression d'un nerf périphérique, on peut voir des fibres embryonnaires, mais ce qui les distingue de ces dernières, c'est qu'on voit à leur intérieur des gouttelettes de graisse.

La distinction entre la coloration des oxydases et celle des lipoides nous est offerte par la capsule surrénale, où la substance corticale et médullaire sont colorées par la méthode de Gräff (fig.) ; mais les lipoides de la surrénale se composent de gouttelettes violettes, tandis que les cellules de la substance médullaire contiennent dans leur cytoplasme un grand nombre de granulations très fines disposées en diplos ou en séries se colorant en bleu foncé. Je note en passant que la mise en évidence des oxydases des cellules médullaires est très difficile et il faut avoir un matériel absolument frais. Dans celles de la substance corticale, on ne voit pas de granulations d'oxydases, probablement parce que, dans ces cellules, la respiration par le catalyseur du noyau est beaucoup plus intense que dans le cytoplasme.

La cicatrisation des plaies offre des relations intimes avec les phénomènes de croissance et de régénérescence. Il s'agit là de propriétés fondamentales de la matière vivante. Les travaux importants de Carrel sur des plaies expérimentales pratiquées sur des chats et des cobayes ont confirmé le fait que la peau des mammifères semble se réparer d'après une loi analogue à celle de Spalanzani, à savoir que les surfaces cicatrisées sont sensiblement proportionnelles à la surface de ces plaies.

Carrel et Hartmann ont constaté que la vitesse de cicatrisation d'une blessure est plus grande au commencement que vers la fin de la période de réparation. A. Lumière est arrivé à des conclusions différentes. D'après lui, le travail de réparation est régulier et n'est pas plus rapide au commencement qu'à la fin de la cicatrisation. Quoi qu'il en soit, ces auteurs n'ont pas considéré le facteur essentiel qui intervient dans la cicatrisation des plaies et qui est le ferment oxydant. La vitesse de la cicatrisation est en rapport direct avec l'accélération des oxydations dans les éléments anatomiques qui prennent part à la cicatrisation. Tous les agents qui entravent l'apparition et la multiplication intracellulaire des ferments oxydants, retardent ou empêchent la cicatrisation. Pour étudier l'intervention des ferments oxydants dans la cicatrisation des plaies cutanées aseptiques chez le lapin et le chat, nous avons considéré l'intervention active des ferments oxydants siégeant dans les fibroblastes et les réactions vasculaires, consistant dans l'hypérémie avec apport plus ou moins considérable d'oxydasophores. On voit précisément dans la figure la prolifération des fibroblastes de chaque côté de la section de la peau. Ces cellules ont augmenté de volume et de nombre, et sont bien pourvues de ferments oxydants.

Les petits nerfs, qui se trouvent à une certaine distance du foyer de cautérisation, offrent des phénomènes de régénéscence par l'apparition des ferments oxydants à l'intérieur du syncytium de Schwann. La couche de cellules de Malpighi, au delà de la zone de nécrose, est plus riche en granulations. A mesure que les fibroblastes évoluent pour la formation du collagène, la quantité de ferments oxydants diminue dans leur protoplasme. Lorsque l'action des ferments oxydants est ralentie, comme cela arrive, soit en exposant les animaux au froid, ou bien en produisant des plaies sur des sujets myxœdémateux, la cicatrisation est retardée d'une façon considérable, parce que les oxydases sont diminuées. Il suffit d'administrer de l'extrait de thyroïde pour voir la cicatrisation reprendre sa course normale. Les vaisseaux situés au voisinage de la plaie sont gorgés de leucocytes remplies d'oxydases et on voit aussi des oxydasophores dans les tissus ou bien dans le foyer d'oxydation. Ces faits nous obligent à admettre que les leucocytes, comme les oxydasophores en général, activent par leur sécrétion le développement et l'énergie de croissance des tissus, soit pendant la vie embryonnaire, quand cette activité est considérable, soit dans les processus de régénéscence et de cicatrisation des plaies.

## ALTÉRATION DES FERMENTS OXYDANTS DANS LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Il n'entre pas dans notre but d'étudier de façon détaillée les modifications que subissent les ferments oxydants au cours des différentes maladies. On peut dire d'une façon générale que ces modifications suivent de près les altérations de la fonction et de la vitalité des cellules et des fibres nerveuses. Les agents traumatiques, infectieux ou toxiques, qui altèrent la nutrition de la cellule nerveuse, retentissent en première ligne sur les ferments endocellulaires et principalement sur les ferments oxydants, de sorte que les modifications histologiques visibles par différentes méthodes sont l'expression des changements invisibles de ces ferments. Prenons, par exemple, les altérations des cellules nerveuses dans la compression extérieure ou intérieure d'un centre nerveux, ganglion, moelle épinière ou cervelet, par une tumeur, par un corps étranger, etc. Nous verrons que dans ces cas les cellules situées immédiatement au voisinage de l'agent pathogène offrent une altération plus profonde des ferments oxydants que les cellules situées à une certaine distance.

La gamme des modifications des ferments oxydants est à peu près la même : diminution progressive et remplacement par du pigment avec réduction de volume de la cellule. Il se constitue donc une lésion connue autrefois sous le nom d'atrophie pigmentaire. La figure représente quelques cellules du ganglion de Gasser envahi par une tumeur mixte. Une seule cellule irritée est devenue multipolaire, tandis que les autres offrent dans leur cytoplasme une grande quantité de pigment et presque pas du tout de ferments oxydants.

Des modifications du même genre se voient dans la coupe longitudinale (fig.). Dans ce cas, la tumeur a pénétré ou détruit les faisceaux nerveux et il n'en reste que quelques fibres nerveuses, probablement en voie de régénérescence. Enfin, la figure représente une coupe longitudinale du trijumeau dans un cas de tumeur mixte de l'angle fronto-cérébelleux.

Les phénomènes les plus intéressants se voient dans les ganglions et les racines postérieures des tabétiques où, comme on le sait depuis les recherches de Nageotte, de Marinesco et Minea, de Bielschowsky, etc., il y a des processus de régénérescence du côté des prolongements des cellules des ganglions spinaux, surtout sous forme de régénérescence collatérale et l'apparition d'un grand nombre de massues terminales en voie de dégénérescence. A ce point de vue, il faut distinguer les cas de tabès au début et les cas de maladie avancée, car le degré de lésion n'est pas le même.

L'étude des ferments oxydants dans les myopathies et atrophies musculaires myéopathiques apporte des documents intéressants sur le mécanisme des lésions des muscles. Pour éviter une cause d'erreur, il faut savoir que, même à l'état normal, il y a des fibres pourvues d'un grand nombre de ferments oxydants qui leur donnent un aspect foncé, et d'autres plus claires qui en contiennent moins. Dans la myopathie primitive progressive, l'altération des ferments oxydants doit jouer un rôle

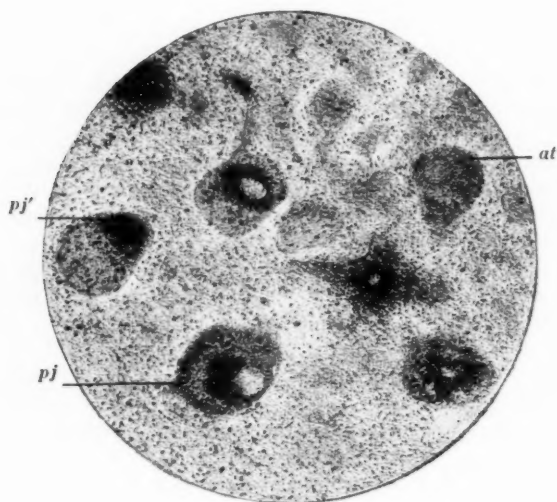


FIG. 11. — Coupe du ganglion de Gasser envahi par une tumeur mixte. Les cellules nerveuses persistantes offrent une atrophie pigmentaire (*at*) ou bien une réduction considérable du nombre des ferments oxydants avec apparition du pigment (*pj*, *pj'*).

principal dans la genèse de cette maladie, et nos recherches nous portent à croire que l'altération des mitochondries et des ferments oxydants pourrait être l'altération primitive de la myopathie. En effet, la dégénérescence grasseuse ou hyaline de la fibre musculaire se caractérise par la disparition ou la diminution des ferments oxydants. Dans l'atrophie musculaire myéopathique ou myopathique, où à coup sûr les modifications morphologiques dues à la lésion de la portion striée relèvent d'un trouble de l'action des ferments hydrolytiques et oxydants, on

constate également la diminution, voire même la disparition de ces derniers.

Dans les maladies dites abiotrophiques (sclérose latérale amyotrophique, la paralysie glosso-labio-laryngée, l'atrophie Aran-Duchenne par atrophie progressive des cellules de la corne antérieure), les ferments jouent un rôle essentiel. Sans pouvoir affirmer que le *primum movens* réside dans cette altération, j'ai pu noter dans les cellules radiculaires et celles des noyaux bulbaires, parallèlement à l'atrophie du corps cellulaire, une diminution du nombre des ferments oxydants et l'apparition du pigment jaune qui prend leur place. On dirait que, dans ce cas d'abiotrophie, la cause initiale produit, ainsi que je l'ai soutenu autrefois, un déséquilibre des ferments, en leur imprimant des changements continuels régressifs. Pour mieux rendre ma pensée, je pourrais indiquer ce qui se passe dans les cellules du noyau de l'hypoglosse après l'arrachement du nerf. Après une tuméfaction passagère et une période de dispersion des granulations d'oxydases, la cellule diminue continuellement de volume et la quantité des ferments diminue progressivement jusqu'à la disparition de la cellule.

Il nous sera impossible d'entrer ici dans l'étude des changements des ferments dans les maladies héréditaires et familiales. Notre but est de décrire et d'analyser, à la lumière des ferments et de quelques données de la chimie physique, les lésions que nous venons de trouver dans un cas d'idiotie amaurotique, maladie familiale. Les maladies familiales du système nerveux découlent de l'hérédité et sont soumises aux mêmes lois. Elles tiennent le milieu entre les faits d'hérédité physiologique ou d'hérédité conservatrice et les faits d'hérédité morbide ou hérédité progressive. Ce sont des variétés anormales de développement et d'évolution du système nerveux. Elles ne se reproduisent que de loin en loin dans la lignée, elles sont des maladies particulièrement fréquentes chez les enfants issus d'unions consanguines et sont des maladies à caractère récessif.

L'idiotie amaurotique, comme son nom l'indique, est caractérisée par des troubles de la vue qui aboutissent à la cécité complète et par des troubles dans le développement des fonctions du cerveau, d'où résulte l'idiotie.

La lésion essentielle de l'idiotie amaurotique, du type Fay-Sachs, consiste en une tuméfaction du corps cellulaire qui prend une forme convexe ; une tuméfaction semblable s'observe également sur le trajet des dendrites, surtout dans celle de la base ; elle se produit, soit au niveau de leur émergence, soit sur un point quelconque de leur trajet. Le gonflement des cellules nerveuses est en rapport avec leur structure colloïdale et nous voyons que quelques types cellulaires, spécialement les cellules de Betz, les grosses pyramidales, les cellules radiculaires, celles des

nerfs crâniens et des ganglions spinaux, les cellules du noyau dentelé sont beaucoup plus gonflées que les moyennes et petites pyramidales, que les cellules de Purkinje, que celles des olives, etc.

La méthode de Nissl ne montre plus, dans la région tuméfiée, les corpuscules de précipitation qui portent le nom de cet auteur, mais, d'une façon générale, ils persistent dans les cellules où la tuméfaction est moins avancée, de sorte que la région tuméfiée se différencie nette-

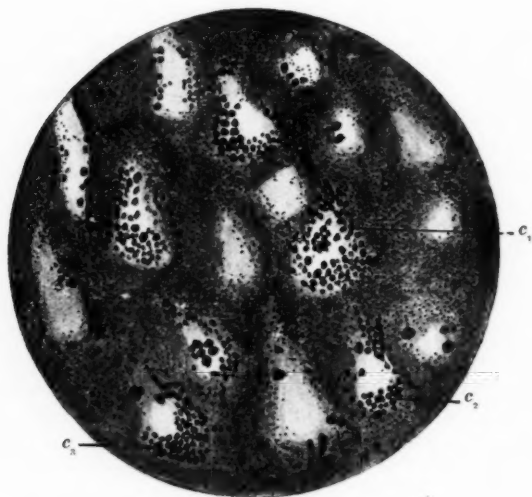


FIG. 12. — Coupe de l'écorce frontale, montrant quelques cellules pyramidales, représentées par des espèces d'ombres claires remplies de lipoides ( $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$ ). Entre les cellules, on voit des oxydases appartenant aux ramifications des cellules.

ment de la région périnucléaire par l'absence de corpuscules de précipitation. Du reste, l'ultra-microscope nous permet de reconnaître les deux régions grâce à l'intensité lumineuse de la région périnucléaire, tandis que la région périphérique, où les granulations sont dispersées, montre un aspect diaphane.

L'hématoxyline au fer (Heidenhain), comme la méthode de Ciaccio pour les lipoides, met en évidence, dans les cellules altérées, des corpuscules qui assurément ne sont pas identiques à ce qu'on appelle, à tort, lipochromes.

C'est toujours la méthode de Ciaccio qui nous permet d'étudier la topographie et la forme des granulations lipéoïdes dans les cellules malades. Il y a dans l'idiotie amaurotique une véritable surcharge de lipéoïdes du corps cellulaire et de certaines régions des dendrites.

Conduit par mes recherches sur les oxydases, j'ai appliqué le mélange de diméthylparaphénylènediamine et d' $\alpha$ -naphтол aux coupes par congélation et j'ai constaté que la plupart des cellules de l'écorce cérébrale ne contiennent que peu ou pas de granulations de ferments, tandis que les dendrites en contiennent des quantités. En règle générale, là où il y a des lipéoïdes, les oxydases manquent et cette constatation est vraie, non seulement pour le corps de la cellule, mais aussi pour les prolongements.

C'est ainsi que la périphérie des cellules des ganglions spinaux, la région sous-nucléaire des cellules de Purkinje sont à peu près dépourvues de granulations d'oxydases. Je note en passant que le corps thyroïde, qui règle les oxydations de l'organisme, contient beaucoup de granulations d'oxydases. Là où la réaction du fer est absente, il y a également absence d'oxydases dans le cytoplasme. En outre, la méthode de Best pour le glycogène fait voir à l'intérieur des cellules névrogliques du type fibreux et parfois même du type amiboïde, dans la paroi des vaisseaux, un nombre parfois considérable de granulations de cette substance. La présence du glycogène dans le protoplasme névroglique et dans ses prolongements fait de la méthode de Best dans le cas d'idiotie amaurotique un moyen excellent pour la mise en évidence de cette espèce cellulaire et de ses prolongements, car on peut suivre quelquefois les fines ramifications des cellules névrogliques, grâce à la présence des granulations de glycogène sur une longue partie de leur trajet. Comme j'avais supposé depuis longtemps que les mitochondries pourraient jouer un certain rôle dans les maladies héréditaires et familiales, j'ai poursuivi la recherche de ces éléments en utilisant les méthodes de Benda et de Regaud. Ce n'est pas sans une certaine surprise que j'ai constaté des modifications notables des mitochondries. Ces modifications sont d'ordre quantitatif (diminution et disparition de ces organites) et qualitatif: nous trouvons, en effet, la transformation des mitochondries en vésicules lipéoïdes à centre pâle et périphérie colorée. Du reste, les altérations dont j'ai parlé vont au prorata des lésions des autres éléments constitutifs du neurone. C'est là où la méthode Ciaccio nous montre des lipéoïdes que se trouvent en grande quantité des vésicules colorées par la méthode de Benda. La méthode de Regaud donne des images encore plus précises, car elle teint fortement les mitochondries et les chondriocones, tandis que les vésicules lipéoïdes sont pâles, ce qui permet de distinguer ces deux espèces d'éléments.

Le cadre de ce travail ne nous permet pas d'entrer dans des détails sur le rôle que jouent les oxydases dans la genèse des lésions qui carac-



térisent les maladies inflammatoires des différents tissus. Nous pouvons dire cependant qu'elles se caractérisent par la présence de leucocytes pourvus d'un grand nombre d'oxydases et la prolifération des cellules mobiles des tissus. C'est ainsi, par exemple, que dans les pneumonies les

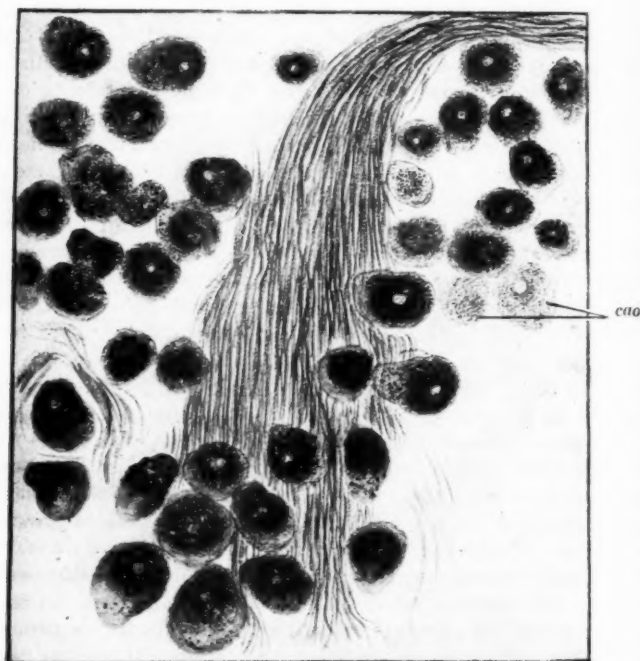


FIG. 13. — Ganglion spinal dans un cas d'idiotie amaurotique montrant la lésion spéciale de ferments oxydants qu'on rencontre dans cette maladie. On constate que dans la plupart des cellules il n'y a de ferments oxydants qu'autour du noyau. La largeur de cette zone est variable. La zone périphérique de la cellule est à peu près dépourvue d'oxydases et quelques-unes en sont complètement dépourvues (*cao*).

alvéoles sont envahis par des leucocytes contenant, comme on le sait, des oxydases. Sur le trajet des fibrilles de fibrine, on voit également des ferments oxydants.

D'autre part, les cellules des alvéoles multipliées et détachées de la paroi offrent également beaucoup de ferments oxydants.

L'intensité de cette réaction oxydasique n'est pas la même chez le vieillard et chez le jeune homme. Chez ce dernier, les oxydasophores sont plus nombreux et plus riches en oxydases. De cette manière, nous nous expliquons une des caractéristiques de la pneumonie du vieillard chez lequel la réaction fébrile n'atteint pas la même intensité que chez l'homme jeune.

On a vu précédemment que sans les oxydases il n'y a pas de croissance, de régénérescence ou de morphogénèse. Sans l'intervention des ferments oxydants, il n'y a pas non plus de phénomènes inflammatoires, il n'y a pas non plus de cicatrisation des plaies.

Il existe ainsi, en général, un rapport intime entre l'intensité des réactions cellulaires contenant des oxydases et l'intensité de l'inflammation.

On sait combien les lésions de la rage ont donné lieu à des discussions intéressantes, au point de vue de leur spécificité et de leur valeur diagnostic. Je ne ferai que rappeler à ce propos les publications de M. Babès et de van Gehuchten. Sans entrer dans la valeur diagnostique de ces lésions, on peut dire actuellement qu'elle n'est que relative.

Lorsqu'on examine les ganglions spinaux et le ganglion jugulaire d'un sujet mort de rage, on est surpris de voir qu'autour du neurone et entre les fibres nerveuses il y a un nombre considérable de cellules remplies de granules d'oxydases. Des cellules analogues existent aussi dans l'intérieur des petits vaisseaux et des capillaires ; de sorte que, dans une coupe transversale d'une petite veinule par exemple, la lumière est obliterée par les oxydasophores, dont la plupart sont des leucocytes polynucléaires qui se trouvent également dans le parenchyme des ganglions. En dehors de ceux-ci, on voit encore dans le parenchyme des centres oxydasiques constitués par un conglomérat d'oxydasophores. Lorsque ces derniers sont isolés, on voit à leur périphérie des trainées de granulations oxydantes qui donnent à la cellule l'aspect d'une étoile.

Lorsque ces oxydasophores se groupent autour des cellules nerveuses, ils correspondent à ce que M. Babès a désigné du nom de « nodule rabique ».

Sur le trajet des fibres nerveuses pourvues de myéline, il y a par-ci, par-là, quelques granulations d'oxydases.

La plupart des cellules nerveuses sont richement pourvues de ferments oxydants ; les cellules qui n'en contiennent pas sont rares.

Le problème de l'inflammation avec la fièvre nous apporte de nouvelles preuves en faveur du mécanisme de la fièvre. En effet, dans la paralysie générale progressive, on ne voit pas de réaction des oxydases dans l'exsudat cellulaire qui infiltre les capillaires et les petits vaisseaux de l'écorce cérébrale. Cet exsudat est invisible, car les cellules plasmatiques et les lymphocytes qui constituent l'infiltration de l'adventice ne contiennent pas de ferments oxydants. Il n'en est pas de même dans la

méningite suppurée, où l'on voit des polynucléaires à ferments oxydants. Or, le processus inflammatoire de la paralysie générale, si considérable dans les cas avancés, ne s'accompagne pas de fièvre, car il n'y a pas d'apport de ferments oxydants qui activent les échanges nutritifs et jouent un rôle dans la production de l'élévation thermique. Si l'on compare à ce point de vue le processus inflammatoire de la rage où il y a une abondance d'oxydasophores et qui s'accompagne toujours de fièvre, on saisit mieux l'importance des oxydasophores dans la genèse de la fièvre.

Le rôle des ferments oxydants dans les phénomènes de phagocytose paraît être important partout où il y a une altération profonde des fibres et des cellules nerveuses. Les cellules mobiles, d'origine histiocytaire ou hématogène, s'emparent des matières de désintégration albuminoïde ou lipoïde, pour les soumettre à un dédoublement. La méthode des oxydases nous permet de voir, à l'intérieur des macrophages surtout, les produits de dédoublement des lipoïdes, tantôt incolores, tantôt colorés en violet foncé. Or, les ferments oxydants interviennent pour colorer les matières grasses non saturées et on voit souvent, à la surface des gouttes et des gouttelettes de ces substances, des granulations d'oxydases.

Dans de nombreuses recherches sur le mécanisme de la phagocytose, j'ai mis en évidence le fait que, très souvent, la neuronophagie se réduit à un processus de nécrophagie : il faut que le corps du neurone soit profondément altéré et ait perdu complètement sa vitalité pour que les macrophages s'y attaquent.

## RECHERCHES HISTOCHIMIQUES SUR LA TENEUR EN CENDRES DES CANCERS

par

A. POLICARD et Serge DOUBROW

Institut d'Histologie de la Faculté de Médecine de Lyon.  
Service des Recherches histologiques du Centre de lutte anticancéreuse  
de la région lyonnaise.

L'un de nous a institué récemment une méthode permettant d'apprécier la teneur en matières minérales des divers points d'une coupe. Par micro-incinération, il est possible de détruire tous les éléments organiques d'une préparation, en ne laissant que les éléments minéraux fixes, et ceci sans bouleversement de l'organisation morphologique.

La technique est indiquée dans un mémoire du *Bulletin d'Histologie appliquée*. Nous y renvoyons le lecteur.

Quand on applique la méthode de la micro-incinération à des coupes de tumeurs, on obtient des préparations minéralisées fort curieuses. L'intensité des dépôts de cendres varie suivant les points de la coupe. Il y a des territoires pauvres en matières minérales fixes, d'autres plus riches. Par comparaison avec des coupes identiques, mais colorées par les méthodes habituelles de l'histologie, on peut déterminer la nature anatomique de ces divers territoires et confronter ainsi d'une façon très exacte les résultats observés dans les deux cas.

Le présent travail expose les faits constatés au niveau de cancers de divers types traités par cette technique. Il sera bref en ce qui concerne l'interprétation à donner à ces faits. C'est là cependant le point important. Mais le mécanisme de production de ces résultats est fort compliqué. Nous le connaissons mal. Ce serait manquer de la plus élémentaire prudence que d'aller trop vite dans la voie difficile des explications de détail. Nous pensons sage de nous borner, pour le moment, à relater surtout les documents recueillis.

## TECHNIQUE

Nos recherches ont porté sur dix-neuf tumeurs, toutes de type banal et classique. La technique suivie pour toutes ces pièces a été identique. Les résultats sont donc comparables.

Les pièces, recueillies à la salle d'opération, étaient immédiatement fixées dans le formol salé (NaCl, 0,8 ; Eau, 90 ; Formol, 10). L'exactitude de la fixation était vérifiée par l'étude cytologique de ces tumeurs. Après fixation de quatre à huit jours, des coupes étaient pratiquées au microtome à congélation, toujours à la même épaisseur. Les coupes, reçues dans l'eau ordinaire, étaient recueillies sur lames, desséchées à l'air libre, puis à l'exsiccateur sulfurique pendant quelques jours, à l'abri des poussières. Elles étaient enfin incinérées. Des coupes identiques étaient colorées par l'hémalum-éosine-orange pour la confrontation histologique. L'examen était fait à l'éclairage oblique sur fond noir, avec un grossissement de 60 à 150 diamètres, au microscope stéréoscopique.

Quelques remarques s'imposent. Dans ces conditions techniques, il ne faut pas, bien entendu, espérer avoir une notion sur la quantité absolue des sels minéraux fixés d'une tumeur, mais seulement une appréciation relative. Le traitement par le formol salé aqueux, le contact des coupes avec l'eau enlèvent certainement des sels au protoplasma et aux substances tissulaires, en particulier tous les sels à l'état soluble. Ce qui reste, ce sont les sels fixés aux matières protéiques. En fait, ces matières minérales sont de beaucoup les plus abondantes. Sans avoir à ce sujet des documents pondéraux, nous avons l'impression que la perte en matières minérales résultant d'une dissolution par les réactifs est, dans les conditions de la technique employée, extrêmement faible.

Dans l'exposé des résultats, il sera tenu spécialement compte des caractères suivants des cendres.

1° QUANTITÉ DES CENDRES. — On peut l'exprimer par le terme *densité des cendres* et l'apprécier par l'aspect plus ou moins opaque et épais du dépôt minéral. Il y a des cendres denses ou très denses ; d'autres, au contraire, sont très peu denses ou même nulles. Cette façon de s'exprimer est évidemment bien vague ; mais ceci nous semble préférable à une apparente, mais fausse précision.

2° COULEUR DES CENDRES. — Il y a des cendres d'un blanc éclatant : ce sont celles qui sont riches en calcium et en magnésium (*cendres calciques*). D'autres cendres sont d'un gris terne, d'autres jaunâtres, d'autres bleuâtres. Quand les cendres renferment du fer, elles sont jaunes ou rouges suivant la proportion de ce métal. (POLICARD, 3.)

Il n'est pas encore possible, évidemment, de tirer de la coloration du dépôt minéral ainsi obtenu des renseignements très précis sur sa

nature chimique. Il semble bien cependant que les cendres d'un blanc éclatant, crayeux, sont toujours des cendres très riches en calcium (et en magnésium accessoirement). Les dépôts minéraux grisâtre ou bleuâtre, d'aspect mince, ne contiennent que peu ou pas de calcium.

3° HOMOGÉNÉITÉ DES CENDRES. — Certaines cendres sont en nappes régulières, de teinte uniforme : on peut les qualifier de cendres homogènes. D'autres, au contraire, sont granuleuses, d'autres enfin véritablement cristallines.

4° VITESSE D'INCINÉRATION. — Il s'agit là d'une notion importante. (POLICARD, 4.) Certains tissus, certaines cellules, certaines parties des cellules, au cours de l'incinération, donnent des quantités particulièrement importantes de goudrons extraordinairement longs à minéraliser. C'est là un fait bien connu en technique chimique, mais il est curieux au point de vue histochimique de constater que ce sont exclusivement certains tissus ou cellules qui présentent ce phénomène. Il en résulte que certains territoires bien individualisés des coupes demeurent noirs et charbonneux longtemps après que tout le reste de la coupe est incinéré et d'un blanc parfait.

5° RÉTRACTION SOUS L'INFLUENCE DU CHAUFFAGE. — Certains éléments tissus se rétractent sous l'influence de la chaleur. Tel est le cas des fibres conjonctives. Sous l'influence d'une élévation faible de température (vers 55°-70° suivant les cas), la substance collagène de ces fibres subit une forte rétraction, qu'il y ait eu ou non fixation préalable. C'est là, du reste, une très grande gêne dans l'application pratique de la méthode.

Il semble que plus un tissu conjonctif est évolué, donc plus il est fibreux, plus la rétraction est forte. Dans les cancers avec forte rétraction du stroma conjonctif, comme les squirrhes, l'emploi de la micro-incinération est presque impossible. Mais, dans les tumeurs à faible réaction fibreuse du stroma conjonctif, l'inconvénient qui résulte de cette rétraction est pour ainsi dire nul.

Tels sont les caractères principaux qui peuvent être spécialement envisagés en ce qui concerne les cendres mises en évidence dans les coupes de tumeurs par micro-incinération.

#### RESULTATS OBTENUS

Il convient de donner d'abord un exposé très résumé des faits observés à propos de chaque tumeur examinée, et ensuite une sorte de vue d'ensemble des résultats.

## RÉSULTAT EN PARTICULIER

N° 2136. — *Epithélioma alvéolaire du sein, très atypique ; — Réaction fibreuse accentuée du stroma, avec transformation mucoïde en quelques points.*

Les cendres des parties épithéliomateuses sont homogènes, bleuâtres, peu abondantes. Elles sont de formation très lente ; ce tissu reste longtemps charbonneux. Le tissu fibreux est extrêmement rétracté, contrairement au tissu épithéliomateux, qui ne l'est pas ; ses cendres sont abondantes, très blanches. Le tissu conjonctif en transformation mucoïde ne montre aucune rétraction ; ses cendres sont très peu abondantes, homogènes.

N° 2137. — *Epithélioma atypique du sein avec réaction fortement fibreuse du stroma.*

Les cendres des parties épithéliomateuses sont non rétractées, homogènes, peu abondantes. Les cendres du tissu fibreux, très rétractile, sont très abondantes et très blanches.

N° 2140. — *Epithélioma lobulé du sein, très atypique ; le stroma est peu abondant, mais très fibreux.*

Éléments épithéliomateux très longs à incinérer. Cendres homogènes, très peu abondantes. Le tissu fibreux est très rétractile ; il donne des cendres abondantes et très blanches.

N° 2117. — *Epithélioma alvéolaire du sein, très atypique ; stroma conjonctif très développé, mais peu fibreux.*

Les éléments épithéliomateux ne sont pas rétractiles ; leurs cendres sont peu abondantes, d'aspect homogène. Leur incinération est très lente à obtenir. Le tissu conjonctif du stroma a une rétraction très faible. Les cendres sont peu abondantes. Incinération beaucoup plus rapide que celle du tissu épithéliomateux.

N° 2113. — *Epithélioma du sein, très embryonnaire ; stroma conjonctif très abondant, peu fibreux.*

Parties épithéliomateuses non rétractiles, très lentes à incinérer, peu abondantes, d'aspect homogène et bleuâtre. Stroma peu rétractile, cendres peu abondantes.

N° 2134. — *Fibro-adénome du sein avec stroma fibreux extrêmement développé.*

La rétraction du stroma fibreux est telle que les parties épithéliomateuses, très peu abondantes, sont indistinguables. Les cendres du tissu fibreux du stroma sont très abondantes et très blanches.

N° 2138. — *Maladie kystique du sein.*

Le tissu épithélial est extrêmement long à incinérer. Pas de rétraction. Les cendres sont abondantes, finement granuleuses, d'aspect blanc grisâtre, non bleuâtes. Le stroma, assez rétractile, est incinéré beaucoup plus vite et plus facilement que les éléments épithéliaux.

N° 2109. — *Adénome kystique du sein avec cellules lipophages.*

Le tissu épithélial n'est pas rétractile ; il renferme beaucoup de cendres finement granuleuses, d'aspect grisâtre. Les kystes qui ne renferment pas de cellules lipophages se montrent vides de cendres. Ceux qui renferment des cellules lipophages montrent des cendres peu abondantes, mais granuleuses ou cristallines, très irrégulières. Le tissu conjonctif apparaît sous deux types. Des bandes et travées fibreuses se montrent extrêmement rétractiles, mais très riches



en cendres blanches. En d'autres points, le tissu conjonctif est du type muqueux embryonnaire ; il est alors non rétractile, très pauvre en cendres. Là où le tissu conjonctif renferme des lobules de graisse, il n'y a pas trace de cendres.

N° 2111. — *Adénome intracanaliculaire du sein.*

Les éléments épithéliaux ne sont pas rétractiles ; ils donnent des cendres homogènes, peu denses, d'aspect bleuté. Le tissu conjonctif, qui se trouve dans l'intérieur des travées adénomateuses et à leur contact immédiat, n'est pas rétractile ; il est pauvre en cendres et d'incinération facile. Le tissu conjonctif fibreux, qui cloisonne la tumeur, est par contre extrêmement rétractile et donne des cendres blanches abondantes.

N° 2115. — *Epithélioma lobulé du sein, à structure peu atypique.*

Les parties épithéliomateuses ne sont pas rétractiles et donnent des cendres assez abondantes, de formation facile. Le tissu conjonctif, de type jeune, très peu fibreux, ne se rétracte pas et donne relativement peu de cendres.

Dans un ganglion renfermant des métastases de cette tumeur, on constate que les éléments cancéreux sont faciles à incinérer et riches en cendres. Au contraire, le tissu lymphoïde du ganglion est d'une incinération extraordinairement difficile ; il reste charbonneux longtemps après que tout le reste de la coupe est devenu blanc.

N° 2135. — *Epithélioma alvéolaire atypique très embryonnaire du sein ; stroma avec transformation mucoïde.*

Éléments épithéliomateux non rétractiles, cendres assez longues à obtenir, peu abondantes, homogènes, de teinte générale bleuâtre. Le tissu conjonctif ayant subi la transformation mucoïde est non rétractile ; il donne des cendres granuleuses, d'un type très spécial, présentant en certains points des amas granuleux semblant très riches en substances minérales. Le tissu conjonctif non transformé présente une rétractilité très grande et est très difficile à incinérer ; il donne des cendres assez abondantes.

N° 2130. — (*Pièce de comparaison.*) *Glande mammaire normale au repos.*

L'épithélium donne des cendres abondantes denses homogènes. Le stroma est très rétractile et riche en cendres blanches là où il est fibreux. Il est très peu rétractile et très pauvre en cendres là où il est adipeux. Mais dans ces régions adipeuses, pauvres en cendres jusqu'à nullité, on rencontre par ci par là des amas très petits et très localisés de cendres cristallines tout à fait caractéristiques.

N° 2139. — *Fibrome de la région thoracique.*

Là où la tumeur est constituée de tissu de type jeune, il n'y a pas de rétraction et extrêmement peu de cendres. Là où ce tissu est fibreux, la rétraction est intense et les cendres abondantes et blanches.

N° 2112. — *Epithélioma atypique du rectum avec réaction conjonctive très faible du stroma.*

Les parties épithéliomateuses donnent avec grande facilité des cendres homogènes peu abondantes, d'aspect général bleuté. Le stroma conjonctif est au contraire d'une incinération très difficile et donne des cendres abondantes et blanches.

N° 2097. — *Myxofibrome.*

Dans les parties de la tumeur constituées par du tissu conjonctif de type jeune ou du tissu conjonctivo-adipeux, la rétraction est nulle et les cendres très faibles ou même complètement nulles. Dans les travées fibreuses qui

cloisonnent la tumeur, la rétraction est faible, quoique sensible. En certains points, il y a des dépôts de cendres cristallines d'un type tout à fait spécial.

N° 2116. — *Epithélioma lobulé de l'S iliaque ; le point recueilli se trouve au contact de la muqueuse rectale saine.*

Les régions épithéliomateuses ne montrent aucune rétraction ; elles donnent des cendres moins denses, plus jaunâtres que celles données par l'épithélium sain voisin. Le tissu conjonctif se comporte identiquement dans les parties saines et cancéreuses. Il se rétracte et donne des cendres abondantes et blanches.

N° 2131. — *Epithélioma lobulé atypique très embryonnaire du sein ; stroma très fibreux, mais peu développé.*

Les masses de tissu cancéreux ne sont pas rétractiles. Elles donnent des cendres homogènes, peu abondantes, d'aspect bleuâtre ; leur obtention est facile. Le stroma, très rétractile, est lent à incinérer ; il demeure noir et charbonneux quand tout le tissu cancéreux est blanc ; ses cendres sont abondantes et blanches.

N° 2147. — *Epulis.*

Dans une partie de la préparation existe de l'épiderme normal, qui se montre non rétractile et très pauvre en cendres blanchâtres. La basale a des cendres un peu plus denses et apparaît sous la figure d'une trainée blanchâtre sous le massif épidermique presque dénué de cendres. Le tissu néoformé est du même type ; il est très pauvre en cendres, plus pauvre que l'épiderme normal ; les régions basales sont un peu plus riches. Le tissu dermique est très rétractile et très riche en cendres blanches.

N° 2128. — *Epithélioma végétant de l'ovaire ; formations kystiques paraissant fréquemment dégénérées.*

Le tissu cancéreux offre deux types de figurations minérales. Il présente par place de petites masses de tissu cancéreux non dégénéré ; leurs cendres sont relativement peu abondantes, d'aspect homogène, bleuâtre, de formation relativement lente. Il offre, d'autre part, des masses plus grosses donnant des cendres aussi difficiles à obtenir, mais bien plus abondantes et très blanches. Les cavités kystiques renferment un contenu d'incinération extrêmement facile avec des cendres très abondantes, d'aspect cristallin ; par place, on note de véritables calcosphériles. Le stroma est très peu rétractile et pauvre en cendres.

#### VUE D'ENSEMBLE DES RESULTATS

Des observations qui précèdent, il est permis de tirer les conclusions suivantes :

Le tissu épithéliomateux donne, d'une façon générale, peu de cendres. Plus il est de type jeune, embryonnaire, moins il renferme de matières minérales fixes et, semble-t-il, moins de cendres calciques blanches. Le tissu épithélial sécrétoire normal, celui de la glande mammaire par exemple, donne au contraire une quantité notable de cendres. Plus un cancer est de type différencié, plus il se rapproche du type glandulaire normal, plus il renferme de matières minérales fixes.

Quand un tissu cancéreux est nécrosé ou dégénéré, il fournit des quantités beaucoup plus abondantes de cendres. Celles-ci sont alors le

plus souvent d'un type spécial, granuleuses ou cristallines, de répartition inégale et non homogène, comme dans le tissu cancéreux non dégénéré.

La vitesse d'incinération du tissu cancéreux est variable. Tantôt sa minéralisation est très facile, tantôt elle est lente et difficile. Il n'y a pas de rapport apparent entre la facilité d'incinération d'une part, et le caractère embryonnaire ou la teneur en cendres du tissu cancéreux, d'autre part. Certains cancers de types très embryonnaires s'incinèrent très vite, d'autres, au contraire, très difficilement.

La facilité d'incinération semble dépendre, pour une part, de la quantité de substance nucléaire. Les noyaux donnent facilement des goudrons qui se minéralisent mal. Mais d'autres facteurs interviennent certainement, sur lesquels nous ne sommes pas fixés.

Quand un tissu est dégénéré et nécrosé, son incinération est toujours extrêmement facile.

Le tissu conjonctif de type jeune embryonnaire ne se rétracte pas sous l'influence du chauffage. Il donne des cendres peu abondantes, ou même nulles.

Le tissu adipeux donne des cendres très peu abondantes ou même nulles.

Le tissu fibreux se rétracte fortement en proportion de son caractère fibreux. Il donne des cendres abondantes, très blanches, très riches en calcium.

Le tissu conjonctif en transformation mucoïde ne se rétracte pas. Il donne des cendres très peu abondantes.

Tous ces résultats sont d'une extrême netteté et se retrouvent uniformément dans tous les cas observés. Il est intéressant d'en essayer une interprétation.

#### ESSAI D'INTERPRETATION DES RESULTATS OBSERVES

Des observations antérieures ont montré que les tumeurs malignes sont riches en potassium, mais pauvres en calcium et qu'inversement, les tumeurs bénignes sont riches en calcium et pauvres en potassium. C'est là le résultat concordant des travaux de Beebe (5), sur les tumeurs humaines, et de Clowes et Frisbie pour les tumeurs inoculables des Souris (6). De ces faits résulte cette conception, sur laquelle on a beau-

coup discuté, que le rapport  $\frac{K}{Ca}$  joue un rôle important dans la croissance des tumeurs.

Le potassium activerait la croissance des cancers, le calcium la retarderait. Ce sont là des données bien connues sur lesquelles il est inutile d'insister.

Nos observations conduisent à deux notions.

1° Le tissu cancéreux, par l'incinération, donne des cendres peu denses, grisâtres, n'ayant jamais le caractère blanc crayeux des cendres riches en chaux. Ces cendres sont d'autant plus réduites que le tissu cancéreux est histologiquement de type plus embryonnaire, donc de croissance et de malignité plus intenses. Avec une précision histologique plus grande, nos observations nous conduisent donc à la même conclusion que les chimistes ont tirée de recherches chimiquement plus précises, mais histologiquement beaucoup plus grossières.

À la vérité, la différence de teneur en cendres, entre les cellules cancéreuses et les cellules normales correspondantes, est assez faible. On s'explique donc bien qu'un auteur comme Cattley (7), qui a étudié par les méthodes microchimiques la distribution comparée du calcium dans les cellules cancéreuses des tumeurs malignes et bénignes, n'ait trouvé entre elles aucune différence.

2° En réalité, la plus haute teneur en calcium des tumeurs bénignes dépend surtout de l'intervention du tissu fibreux avec sa haute teneur en minéraux fixes.

L'augmentation de la teneur en calcium des tumeurs bénignes paraît liée à deux mécanismes.

Tout d'abord, ainsi qu'il vient d'être exposé, la teneur en calcium du tissu cancéreux est d'autant plus grande que ce tissu est de type moins embryonnaire, moins différencié, donc moins malin. Mais ce mécanisme ne joue en réalité que dans une très faible mesure.

Ce qui intervient surtout, c'est la teneur élevée en cendres calciques du tissu conjonctif du stroma. Plus ce stroma est fibreux, plus il apparaît riche en chaux. Or, d'une façon générale, plus un stroma est fibreux, plus la tumeur a tendance à être bénigne.

Le rapport inverse de la teneur en calcium et de la malignité d'un cancer s'explique ainsi par ces deux mécanismes de détail. Mais il faut noter que le rôle du stroma est beaucoup plus grand que celui du tissu épithéliomateux. Sans nier l'importance, dans la croissance d'un cancer, des rapports mutuels des ions K et Ca, nous pensons que bien souvent ce mécanisme est masqué par l'intervention, bien plus caractéristique, du tissu fibreux du stroma, riche en Ca. Il nous paraît qu'un certain nombre de résultats chimiques globaux seraient à revoir de près à la lumière de cette notion.

Des recherches antérieures ont souvent signalé que les cancers nécrosés sont plus riches en calcium que les autres. (BEEBE.) Nos observations confirment ces données de la chimie avec une précision histologique beaucoup plus grande. Les parties nécrosées des nodules cancéreux montrent une accumulation accentuée de cendres, généralement

très blanches (cendres calciques). Ces faits sont en réalité une confirmation nouvelle de la grande loi de l'accumulation élective des sels calciques au niveau des cellules et des tissus morts.

L'abondance du calcium au niveau des fibromes a souvent été notée, entre autres par Beebe. La méthode de la micro-incinération permet de montrer avec précision que le tissu fibreux renferme beaucoup de cendres calciques. Les deux faits sont donc parfaitement parallèles.

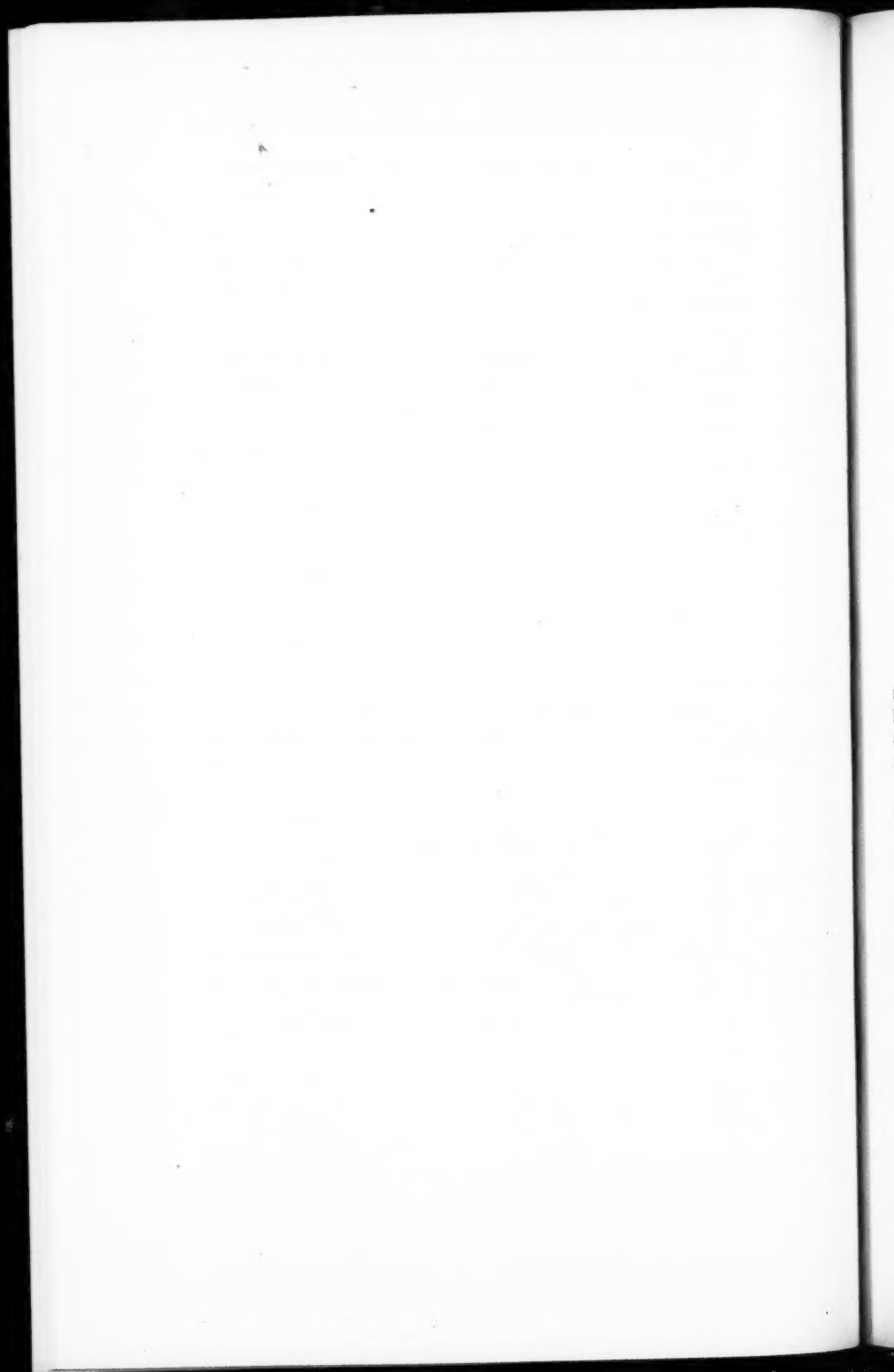
Dans un récent travail, deux auteurs américains, Rohdenburg et Krehbiel, ont tenté une étude histochimique du cancer et, à ce propos, apporté quelques documents sur la localisation de certaines substances minérales. Leur travail est méritoire. Malheureusement nous sommes sceptiques quant à la valeur des méthodes utilisées.

Les procédés préconisés, spécialement par Macallum, pour la détection du calcium, du potassium, du sodium, etc., sont à notre avis des plus sujets à caution. Les résultats obtenus avec eux appellent les plus sérieuses réserves. La méthode de la micro-incinération n'a pas l'ambition de donner autant de renseignements que ces procédés microchimiques, dont les prétentions sont grandes. Mais les constatations qu'elle permet, étant plus modestes, ont l'avantage d'être plus sûres.

Tels sont les résultats obtenus. Nous pensons qu'ils méritaient d'être exposés pour deux raisons : d'abord au point de vue documentaire, comme contribution à cette importante question du métabolisme minéral des cancers ; ensuite pour montrer l'intérêt de la méthode de la micro-incinération dans les recherches histochimiques sur le comportement minéral des cellules et des tissus.

### Index alphabétique

1. POLICARD : *C. R. Acad. Sc.*, 177, 1013 (1923).
2. POLICARD : *Bull. Hist. appl.*, 1, 26 (1924).
3. POLICARD : *C. R. Acad. Sc.*, 177, 1187 (1923).
4. POLICARD : *C. R. Soc. Biol.*, 89, 533 (1923).
5. BEEBE : *Amer. Jour. Physiol.*, 12, 167 (1904).
6. FRISBIE et CLOWES : *Amer. Jour. Physiol.*, 14, 173 (1905).
7. CATTLEY : *Lancet*, 172, 13 (1907).
8. ROHDENBURG et KREHBIEL : *Jour. Cancer Res.*, 7, 417 (1922).



TRAVAIL DES SERVICES DE MM. LES PROFESSEURS CUNÉO ET GOSSET

**ETUDE COMPARATIVE  
DE QUELQUES TRANSPLANTATIONS OSSEUSES**  
(transplants frais et transplants formolés)

par

**Louis MICHON, J. MAGROU et ROUFFIAC**

(Avec 10 figures)

---

Dans un travail récent inspiré par M. le professeur Cunéo, l'un de nous a apporté quelques faits expérimentaux en accord complet avec les idées toujours défendues par M. Cunéo, à savoir que tout transplant osseux libre est voué à la mort ; placé au contact d'un autre os, il ne fait que servir de conducteur à la prolifération osseuse (1).

Tout en poursuivant les recherches expérimentales devant servir de base au travail expérimental dont il vient d'être fait mention, nous avons réalisé chez un même chien divers modes de transplantation. Il nous paraissait, en effet, intéressant de comparer le mode d'évolution des transplants frais et des transplants tués par le formol ; d'autre part, nous désirions essayer de préciser les différences d'évolution entre un transplant frais entier et un transplant frais dont la cavité médullaire est largement ouverte.

Ayant prélevé quatre métatarsiens, ceux-ci furent transplantés sous la peau du dos dans les conditions suivantes :

1° Un premier métatarsien, dont l'extrémité proximale a été réséquée, afin de largement ouvrir le canal médullaire, a été prélevé sur un autre chien le 13 octobre 1920. Il est placé dans l'alcool à 75° du 13 au 21 octobre, puis dans une solution de formol à 10 % du 21 au 23 octobre.

(1) Louis MICHON : Contribution à l'étude de la transplantation osseuse (*Journal Chirurgie*, t. XX, n° 3).



Après avoir été lavé au sérum, il est inclus sous la peau du dos, recouvert par un double plan de sutures ;

2° Un deuxième métatarsien, préparé dans les mêmes conditions, mais conservé entier est transplanté de façon identique ;

3° Un troisième métatarsien est prélevé et transplanté immédiatement — dans les mêmes conditions — sur le même chien. On a, au préalable, réséqué son tiers proximal ;

4° Enfin un quatrième métatarsien, conservé entier, est également transplanté de façon immédiate sous la peau du dos.



C'est le résultat macroscopique et surtout microscopique de ces transplantations que nous apportons ici. Le transplant formolé entier s'est éliminé trop rapidement pour que l'on puisse en tenir un compte quelconque. *Les trois autres, au contraire, ont été bien tolérés et ont pu être examinés onze mois après la transplantation.*

**MACROSCOPIQUEMENT**, le transplant formolé ne présente pas d'atrophie ; les deux transplants frais sont, au contraire, extrêmement atrophiés. Ces faits ont déjà été signalés dans notre précédent travail ; nous n'y insisterons pas.

Le résultat de l'EXAMEN MICROSCOPIQUE paraît devoir attirer davantage l'attention, les faits expérimentaux de ce genre étant rares, sinon uniques. Dans les laboratoires de notre maître, M. le professeur Gosset, nous avons pu non seulement pratiquer des examens histologiques très complets, mais encore faire exécuter des micro-photographies. La lecture de ces photographies sera d'ailleurs beaucoup plus instructive et démonstrative que le plus long texte.

Les figures n° 1 à 4 (faible grossissement) nous montre qu'alors que le transplant formolé a un aspect structural normal, les transplants frais sont au contraire considérablement atrophiés. Le transplant frais entier est un peu moins atrophié que le transplant frais avivé. L'atrophie si marquée pour le tissu osseux est au contraire à peine appréciable pour le cartilage. Ces coupes, d'autre part, mettent clairement en évidence la capsule fibreuse entourant chacun des transplants ; la coque est d'ailleurs plus épaisse aux pourtours du transplant formolé.

Les figures n° 5 à 7 (tissu osseux vu au gros grossissement) nous montre que l'os est mort ; les cavités ostéo-blastiques sont déshabitées. La substance fondamentale du transplant formolé apparaît plus dense que celle des deux transplants frais. Sur les diverses coupes, aussi bien du transplant frais avivé que du transplant frais entier, nous avons recherché s'il existait en un point quelconque du transplant un commencement de

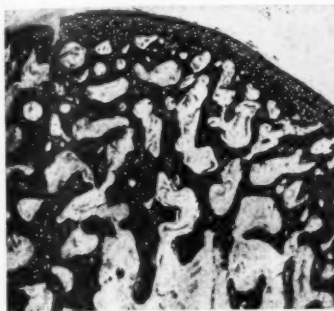


FIG. 1.

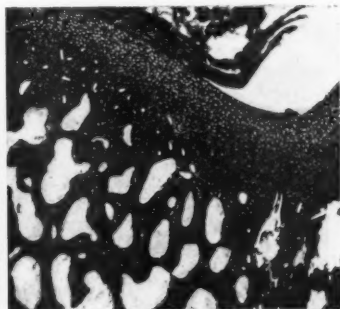


FIG. 2.

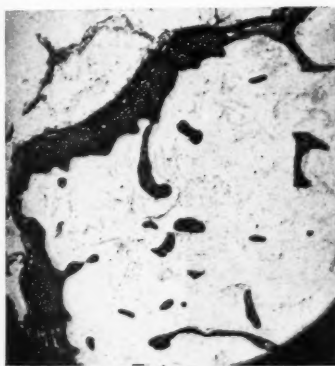


FIG. 3.

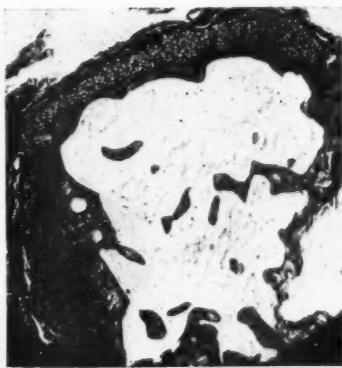


FIG. 4.

Aspect général des divers transplants par rapport à l'os normal :

Fig. 1. — Métacarpien normal.

Fig. 2. — Métacarpien tué par le formol et transplanté sous la peau du dos. Résultat au bout de 11 mois. Aucune atrophie. Enkystement.

Fig. 3. — Métacarpien frais, avivé, transplanté sous la peau du dos. Résultat au bout de 11 mois. Atrophie considérable.

Fig. 4. — Métacarpien frais, entier, transplanté sous la peau du dos. Résultat au bout de 11 mois. Atrophie considérable.

revascularisation, de réhabilitation vasculaire. Nous n'en avons retrouvé aucune trace. Cela, d'ailleurs, ne doit pas, semble-t-il, surprendre considérablement, puisque les transplants étaient placés dans le plan sous

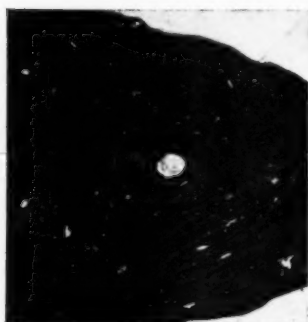


FIG. 5.



FIG. 6.

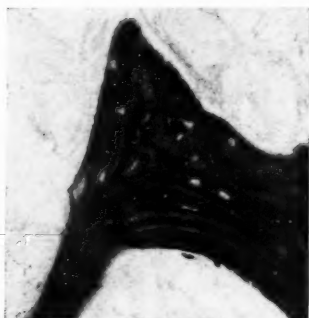


FIG. 7.

Aspect histologique du tissu osseux de différents transplants :

Fig. 5. — Transplant formolé.

Fig. 6. — Transplant frais avivé.

Fig. 7. — Transplant frais entier.

cutané ; il est, en effet, très rationnel, dans ces conditions, de ne pas rencontrer cette revascularisation que l'on retrouve, au contraire, lorsque le transplant est placé soit dans le muscle, soit au contact d'un os « récepteur ».

Pétroff a signalé cette revascularisation des transplants placés dans le muscle chez le lapin. M. Cunéo et, à la suite, nous-même, avons vérifié la revascularisation progressive du transplant lorsque celui-ci est placé en bon contact avec un os de bonne vitalité. Nous aurions voulu, d'autre part, préciser si la résorption était le fait d'agents cellulaires venus de

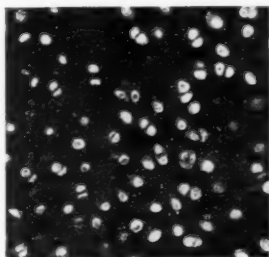


FIG. 8.

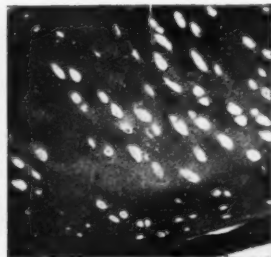


FIG. 9.

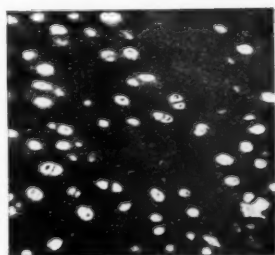


FIG. 10.

Aspect histologique du cartilage des différents transplants :

Fig. 8. — Transplant formolé.

Fig. 9. — Transplant frais avivé.

Fig. 10. — Transplant frais entier.

l'os lui-même ou du tissu ambiant. Par suite de circonstances indépendantes de notre volonté, ces notions sont, d'après nos coupes, restées imprécises ; elles feront l'objet de recherches ultérieures.

Les figures n°s 8 à 10 (cartilage vu au gros grossissement) précisent l'état du cartilage des différents transplants. Partout le cartilage a son aspect

histologique normal ; les cavités chondroblastiques paraissent habitées pour la plupart. Histologiquement, nous pouvons donc dire que le cartilage est resté vivant. Il ne semble pas d'ailleurs irrationnel que le cartilage ne se comporte pas d'une façon analogue au tissu osseux ; le cartilage étant, en effet, un tissu avasculaire. Il est bien évident que ce que nous venons de dire ne s'applique qu'aux cartilages des deux transplants frais, le cartilage du transplant formolé ayant été fixé et ayant par conséquent gardé son aspect habituel.

Nous ne voulons pas, de ces quelques faits, tirer des conclusions absolues. Il nous a simplement semblé intéressant de soumettre ces faits précis à ceux que la question de la transplantation osseuse et cartilagineuse intéresse. Ne pourrait-on pas, dans ces faits et dans des faits analogues, trouver des indications pour préciser les cas où l'on devra, en cas de transplantation, donner la préférence à l'os mort ou à l'os frais ?

---

## REVUE GÉNÉRALE

---

### LE LYMPHOGRANULOME MALIN

(dit Maladie de Hodgkin)

Ses rapports avec le Mycosis fongoïde

(avec utilisation d'un matériel inédit de 38 observations nécropsiques et biopsiques, recueillies dans le service du Professeur P. MASSON, à Strasbourg.)

par

**Louis BERGER**

de l'Institut du Radium

(Avec 4 figures)

---

### HISTORIQUE

Il y a bientôt cent ans que le médecin anglais Hodgkin décrit une maladie évoluant sous forme d'une hypertrophie spléno-ganglionnaire généralisée et d'une cachexie progressive. Cette description, purement clinique, comprenait des affections bien différentes, ainsi qu'on peut l'affirmer actuellement en faisant une critique rétrospective et en suivant l'histoire des maladies primitives du système lymphatique. Il est plus que probable que, parmi les cas rapportés par Hodgkin, se trouvaient des adénites tuberculeuses et même des cancers à évolution métastatique ganglionnaire. L'introduction de la méthode microscopique et les découvertes bactériologiques ne tardèrent point à montrer que sous une image clinique sensiblement analogue se cachaient des processus morbides d'essence très différente. Les nouvelles acquisitions sont intimement liées aux progrès de la discipline anatomo-pathologique.

En 1845, Bennet et Virchow, indépendamment l'un de l'autre, isolèrent la leucémie, qui faisait jusqu'alors partie du syndrome établi par Hodgkin, séparant cette entité morbide à modifications hématologiques pro-

fondes des adénopathies évoluant sans augmentation du nombre des globules blancs. Bonfils et Trousseau (1856) furent les premiers à insister sur la « cachexie sans leucémie ». Ce deuxième groupe reçut en 1865, de Cohnheim, le nom de « pseudo-leucémie ». Loin de préciser, ce terme, employé par les auteurs qui suivirent dans un sens souvent opposé à celui que lui avait donné Cohnheim, occasionna une confusion sans précédent dans la question des adénopathies généralisées non leucémiques. C'est à cette période que nous devons le fardeau de la cinquantaine de dénominations différentes qu'on leur donna. On peut dire que chaque auteur proposa un nouveau nom et qu'on confondit constamment des processus purement hyperplasiques avec d'autres, néoplasiques ou inflammatoires. Les connaissances ne commencèrent à se préciser que vers la fin du siècle dernier. La pseudo-leucémie de Cohnheim subit alors un démembrement complet, et on en isola successivement les maladies suivantes :

1° La lymphadémie aleucémique (PINKUS, 1898), affection de système à substratum anatomique identique à celui de la leucémie lymphoïde, mais sans le symptôme de la mise en circulation de lymphocytes en excès ;

2° La lymphosarcomatose (KUNDRAT, 1893), qui ne semble pas devoir être considérée comme une entité morbide, mais simplement comme un sarcome lymphoblastique ayant rapidement abouti à la généralisation ;

3° Les proliférations inflammatoires s'étendant à la totalité ou à une grande partie du système lymphatique.

Bard entrevit, dès 1888, l'existence de ce troisième groupe. Son élève Guillermet, dans sa thèse, le sépara des tumeurs primitives et multiples des ganglions lymphatiques, y compris la leucémie, considérée par Bard comme le « cancer du sang ». En 1897, Duclion, sous l'inspiration de Sabrazès, décrivit « la tuberculose hypertrophiante méconnue des ganglions lymphatiques », forme à laquelle Baumgarten (1899), en Allemagne, donna le nom de « pseudo-leucémie tuberculeuse ».

En 1899, Löwenbach montra que la syphilis tertiaire pouvait exceptionnellement se manifester sous la forme de tuméfactions ganglionnaires multiples.

Mais, en dehors de ces deux formes, dues au bacille de Koch et au tréponème pâle, il en restait une troisième qui, dans le groupe des proliférations inflammatoires, occupait une place à part, tant par certains côtés de son évolution clinique, toujours létale, que par la spécificité de ses caractères histologiques.

Sternberg y consacra, dès 1898, une série d'études soignées et détaillées, tant anatomo-cliniques que microscopiques, et son collaborateur Paltauf proposa de donner à cette nouvelle entité le nom de lymphogranulome. Le lymphogranulome de Paltauf-Sternberg reçut depuis des



noms variés : granulome malin (BENDA) ; maladie de Sternberg ; lymphadénome métatypique (BESANÇON et CLERC) ; granulomatose maligne (MÉNÉTRIER) ; adénie éosinophile prurigène (FAVRE et COLRAT). De nombreux auteurs, surtout américains, continuent à employer le terme de maladie de Hodgkin, mais en restreignant son application au lymphogranulome. Nous reviendrons, à la fin de cette revue, sur la nomenclature, dont la simplification s'impose pour des raisons pratiques.

### IMAGE CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

Les deux caractères essentiels du lymphogranulome malin sont l'adénopathie ou la tuméfaction splénique et la fièvre.

Les ganglions sont primitivement mous, mais deviennent bientôt plus durs, jusqu'à atteindre une consistance de bois. Au début, ils sont mobiles entre eux ; mais bientôt ils arrivent à se caler réciproquement et finissent par former une grosse masse bosselée, qui peut atteindre la taille d'une tête de nouveau-né. Ces blocs contractent souvent des connexions intimes avec les plans tissulaires profonds de la région. La peau qui les recouvre, par contre, reste généralement mobile. A l'exception d'un cas, rapporté par Lorrain et Rendu, on n'a jamais observé de ganglions ulcérés ni fistulés. La tuméfaction peut être discontinue, et l'on peut assister à des diminutions passagères du volume des paquets ganglionnaires ; cela s'observe surtout dans la période où les ganglions commencent à prendre une consistance dure.

On peut distinguer une forme généralisée et une forme localisée (COLRAT). Les deux sont caractérisées par une tuméfaction ganglionnaire qui est le symptôme essentiel et, — nous allons le voir, — en dehors de la fièvre, souvent le symptôme unique de la maladie.

Dans la forme généralisée, tous les groupes ganglionnaires accessibles à l'exploration sont augmentés de volume. La rate participe généralement à cette tuméfaction. Dans la forme localisée, seul un groupe ganglionnaire régional est atteint. On a voulu subdiviser la forme localisée en décrivant une forme cervicale (probablement la plus fréquente), médiastinale (RIBADEAU-DUMAS), inguinale, splénique (PARKES WEBER), dermique (ARNDT). Cette classification n'a qu'une valeur très relative, car elle est très incomplète, puisqu'elle ignore toutes les localisations profondes inaccessibles à l'exploration clinique (localisations rétropéritonéale et intestinale) (CATSARA et GEORGANTAS). D'un autre côté, elle semble exagérée si l'on songe qu'on ne fait pas non plus de subdivision analogue aussi poussée pour les adénopathies tuberculeuses, par exemple.

Il suffit de savoir que le lymphogranulome malin peut se localiser sur n'importe quel point de l'appareil lymphatique, à l'exception cependant du tissu adénoïde bucco-pharyngé, dont aucune manifestation lymphogranulomateuse incontestable n'est connue. Il est intéressant à constater que ce tissu reste, même au cours de l'évolution généralisante, presque toujours indemne.

La tuméfaction ganglionnaire ou splénique et la fièvre sont les deux seuls symptômes constants du lymphogranulome malin. Favre et Colrat ont cru pouvoir y ajouter le prurit et l'éosinophilie sanguine. Depuis leurs travaux, de nombreux auteurs ont porté leur attention sur ces deux signes cliniques. Il faut convenir à l'heure actuelle que, dans de nombreux cas, les deux symptômes peuvent faire totalement défaut ou être excessivement fugitifs. Le prurit a manqué deux fois sur quatre cas de Hittmair, Luze et Hönlinger ; personnellement, je l'ai recherché vainement également dans deux cas sur quatre. Selon Pulay, il ne serait que la suite d'une uricémie, que cet auteur a pu mettre en évidence dans un cas prurigène de lymphogranulome malin. Quant à l'éosinophilie sanguine, il est difficile de dire si elle peut manquer complètement et pendant toute l'évolution de la maladie. Ce qu'il y a de certain, c'est que nombreux sont les cas où elle n'a pas pu être mise en évidence, malgré des examens répétés (URCHS, observations personnelles). Urchs considère que la présence d'éosinophiles dans le sang n'est que l'expression d'une anaphylaxie provoquée par la désassimilation parentérale d'albumines au cours du processus lymphogranulomateux.

Aucun de ces symptômes n'est spécifique du lymphogranulome, aucun ne présente un aspect caractéristique. La fièvre, notamment, peut affecter n'importe quel type : elle sera tantôt rémittente à grandes oscillations, tantôt continue, tantôt à rechutes ou tout à fait irrégulière. De même, le prurit se trouve dans des lymphadénies qui ne sont pas du type du lymphogranulome malin (NANTA). Dans les cas, rares d'ailleurs, où tous les symptômes que nous avons décrits se trouvent réunis, le diagnostic est facile.

Mais, il faut le dire, *le plus souvent la clinique, à elle seule, ou même associée à l'hématologie, sera incapable d'établir un diagnostic certain de lymphogranulome malin* (SCHRIDDE, NAEGELI, MÉNÉTRIÉRIER, RIST, observations personnelles). Il faudra donc se contenter souvent de suspecter le lymphogranulome malin, quitte à vérifier le diagnostic par une biopsie qui, elle, permet pratiquement toujours de se prononcer, comme nous allons le voir plus loin.

Le problème du diagnostic se pose de façon toute différente suivant que l'on a affaire à la forme généralisée ou localisée.

A) La première peut être confondue avec :

1° La leucémie ; un examen hématologique tranchera la question ;

2° La lymphadénie aleucémique ; l'établissement de la formule qualitative du sang montre dans celle-ci une augmentation du pourcentage lymphocytaire, qui peut atteindre jusqu'à 95 % de tous les globules blancs ;

3° La lymphosarcomatose (sarcome lymphoblastique rapidement généralisé), à formule sanguine inaltérée ; le diagnostic différentiel sera presque impossible ;

4° Les lymphogranulomatoses inflammatoires :

a) Tuberculeuses, à image clinique très variée ; le diagnostic sera le plus souvent impossible, sauf dans les cas avec fièvre inverse ; ce type est fréquent dans la lymphadénie tuberculeuse généralisée (WEILL et LESUEUR) et manque régulièrement dans le lymphogranulome malin (COLRAT) ;

b) Syphilitiques (POTIER) ; on peut songer à la syphilis en présence de ganglions restant toujours de taille réduite ou en observant des perforations et fistules rebelles à l'extérieur ; un traitement d'épreuve spécifique fera disparaître les tuméfactions comme par enchantement ;

c) Lépreuses (HABERFELD, 1914), qui n'intéressent point dans nos latitudes.

B) La forme localisée du lymphogranulome malin est encore plus difficile à diagnostiquer cliniquement. Elle sera le plus souvent confondue avec une adénopathie tuberculeuse régionale, souvent aussi avec le lymphadénome, le sarcome lymphoblastique, des tumeurs néoplasiques non lymphocytaires (branchiomes dans la région cervicale) ou des métastases ganglionnaires de néoplasmes profonds. La forme à prédominance splénique partagera sa symptomatologie avec celle de la maladie de Gaucher ou celle de Banti au début.

L'image clinique est, en outre, rendue complexe par l'intervention fréquente de complications qui, par leur importance, arrivent parfois à dominer la symptomatologie et à masquer totalement l'affection essentielle. Il s'agit surtout de phénomènes de compression sur les vaisseaux ou organes voisins qui entraîneront selon leur siège les manifestations les plus variées, identiques à celles des néoplasmes situés aux mêmes endroits. C'est ainsi que le lymphogranulome malin peut engendrer des syndromes d'angine de poitrine, de pleurésie (MÉNÉTRIER), de fièvre typhoïde, de péritonite, d'occlusion intestinale, etc.

Pratiquement, ce sera donc toujours l'examen histopathologique qui tranchera le diagnostic, car, à l'encontre de l'imprécision de l'image clinique, il offre, malgré une grande variété d'aspects, des caractères singulièrement spécifiques.

## ANATOMO-PATHOLOGIE

Avant de nous occuper du diagnostic histologique, il convient de dire quelques mots des lésions macroscopiques.

A l'autopsie, on trouve des masses ganglionnaires souvent énormes (de la taille d'une tête de nouveau-né dans une observation personnelle). Ces masses sont formées par un conglomérat de nodules de volume très inégal, allant de celui d'un noyau de cerise à celui d'un œuf de poule. Les ganglions sont, le plus souvent, calés les uns contre les autres, mais conservent individuellement une forme vaguement arrondie. D'autres fois (jamais dans nos observations personnelles), ils sont mobiles entre eux. Leur consistance et leur coloration sont très variables. Certains sont mous, leur coupe est humide, gris-rougeâtre (couleur splénique) ou purement grisâtre ; d'autres sont durs, à la coupe secs, d'aspect chamois ou transparent, et rappellent la chair de poisson ; d'autres sont presque blancs, et donnent l'impression d'un bloc scléreux pur, comparable aux fibromes durs de l'utérus. Dans les deux cas, les nécroses sont fréquentes, tranchant nettement par leur couleur jaune sur le fond gris-rose des ganglions mous, se confondant souvent avec la teinte jaunâtre des ganglions durs. Ne dépassant guère le plus souvent la taille d'une tête d'épingle, les nécroses peuvent former des nappes irrégulières en cartes de géographie. De ci, de là, on peut constater des petits points couleur de rouille, reliquats de petites hémorragies. Au niveau du hile pulmonaire, les tumeurs peuvent être saupoudrées de fines taches noires, anthracosiques.

Si la rate participe au processus morbide, elle prend facilement l'aspect du porphyre rouge, « rate porphyrique ». D'autres fois, elle est semée de gros nodules, isolés les uns des autres, présentant les mêmes variations de consistance et de couleur que les tumeurs ganglionnaires.

L'appareil lymphoïde intestinal peut être atteint soit au cours d'un lymphogranulome généralisé (SCHLAGENHAUFER), soit isolément (CATSARA et GEORGANTAS, SCHLAGENHAUFER, PARTSCH, cas personnel). La lésion se présente alors tantôt sous forme d'une infiltration diffuse des muqueuses intestinales, rappelant la paratuberculose intestinale du bœuf et pouvant aboutir à l'ulcération, tantôt sous forme de tumeur volumineuse emmurant un grand nombre d'anses grêles (observation personnelle). Les ganglions régionaux peuvent participer ou rester indemnes.

L'affection n'est cependant pas limitée à l'appareil lymphatique. Elle déborde assez régulièrement dans les tissus avoisinants, qu'elle infiltre d'une façon diffuse. C'est ainsi que les tumeurs cervicales, par exemple, forment bloc avec le tissu cellulo-adipeux profond. J'ai pu voir une

infiltration diffuse et complète de la moitié inférieure du sterno-cléido-mastoïdien. Dans un autre cas, localisé aux ganglions rétropéritonéaux le muscle psoas fut entièrement détruit. Le lymphogranulome malin médiastinal peut envahir les plèvres (MÉNÉTRIÉR), le péricarde, l'œsophage et même la colonne vertébrale, ou perforer les muscles pectoraux et détruire le plastron thoracal (observation personnelle).

En outre, on trouve des tumeurs viscérales à distance. Les poumons sont le plus fréquemment atteints, surtout dans la forme médiastinale. A côté de gros ganglions hilaires, on peut voir des nodules isolés en plein parenchyme, avec une certaine prédilection cependant pour le voisinage des vaisseaux, des bronches ou des cloisons conjonctives. Offrant les mêmes variations de consistance et de couleur que partout ailleurs, elles se présentent sous forme isolée ou confluyente, laissant dans le dernier cas toujours reconnaître leur développement aux dépens de tumeurs multiples. Dans un cas personnel, tout un poumon en était farci. Dans un autre, on ne trouva que deux tumeurs de la taille d'une grosse cerise. Leurs bords ne tranchent ordinairement pas d'une façon nette sur le parenchyme.

Le foie est souvent atteint, lui aussi, sous forme nodulaire (SYMMERS). Les lésions de la moelle osseuse sont plus rares, mais il faut tenir compte des examens souvent incomplets à ce niveau. La peau peut être le siège de nodules multiples secondaires au courant de l'évolution du lymphogranulome généralisé (STRANDBERG-STOCKHOLM, POULAY, cas personnel). En dehors de ces localisations relativement fréquentes, le processus peut se développer, exceptionnellement il est vrai, au niveau du système nerveux (COLRAT), de l'appareil auditif (ZIEGLER), visuel (COLRAT), des os (BEITZKE), de l'utérus (JESSUP), etc. On peut donc s'attendre à voir apparaître le lymphogranulome malin sur n'importe quel point de l'organisme.

Le diagnostic autopsique sera relativement aisé pour quiconque dispose de l'expérience de quelques cas. Le lymphogranulome malin pourra être confondu avec une tumeur maligne, et surtout avec le lymphosarcome (cas personnel). Au surplus, le contrôle microscopique sera toujours de rigueur.

Les premières bonnes descriptions histologiques de l'affection sont dues à Paltauf et Sternberg. Mon maître, P. Masson, en a donné récemment dans son livre sur les tumeurs un exposé concis, auquel je me permets de faire des emprunts.

La cytologie du lymphogranulome malin ne le cède en rien à son polymorphisme clinique et anatomique. « Dans les ganglions » et toutes les autres localisations, « toutes les cellules des tissus de granulation semblent s'être donné rendez-vous: polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, lymphocytes, plasmocytes, cellules conjonctives et endothéliales.

A ces éléments se joignent de grands macrophages d'aspect particulier qui confèrent au granulome malin un caractère spécifique : les cellules de Sternberg. » Des macrophages d'aspect banal peuvent s'y mêler en nombre plus ou moins notable.

Les cellules de Sternberg tranchent sur les autres éléments par leur taille, l'allure de leur noyau et leur protoplasme tantôt clair, tantôt foncé. Leur taille est celle de véritables cellules géantes, à contours

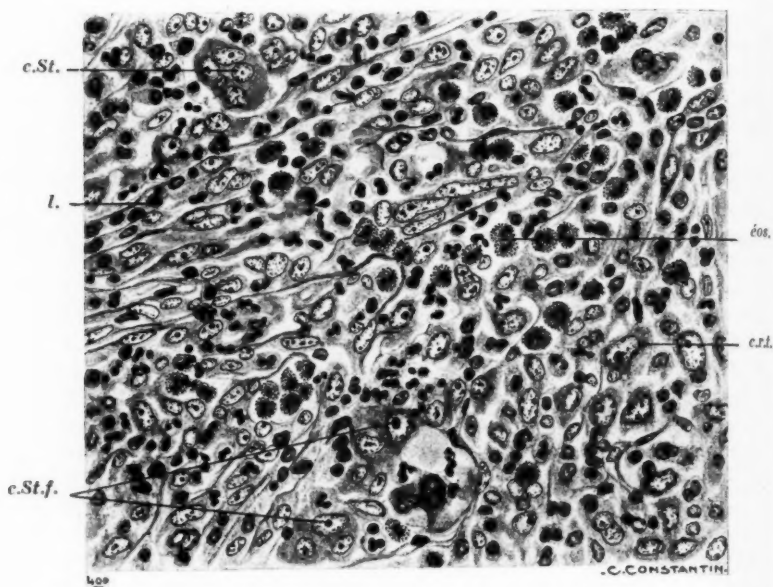


FIG. 1. — Lymphogranulome malin au début. Ganglion lymphatique. Forme typique. Mélange dense de lymphocytes (*l.*), de nombreux éosinophiles (*éos.*), de cellules réticulaires tuméfiées (*c.r.t.*) et de cellules de Sternberg (*c.St.*), dont quelques-unes en voie de formation (*c.St.f.*).

vaguement arrondis ou déformés par la pression des éléments voisins. C'est leur noyau toujours volumineux, central ou excentrique, qui leur donne un aspect spécifique. A chromatine très irrégulièrement répartie, fine, mais à nucléoles souvent gros et nombreux, « il est irrégulier, plissé, fissuré ou lobé ». Les lobes peuvent se séparer. Souvent le noyau rappelle celui des mégacaryocytes. Le cytoplasme peut être clair, « peu colorable », faiblement acidophile et en même temps légèrement basophile, surtout le long de ses bords. Il est ordinairement

homogène, parfois parcouru par des filaments plus fortement acidophiles. Près du milieu de la cellule, on voit souvent une masse sphérique, à bords estompés, franchement acidophile, qui contient deux centrosomes ou plus. » D'autres fois, le protoplasme est plus avide de colorants, acidophile ou basophile suivant les cas. Il peut contenir des débris cellulaires phagocytés.

« Souvent, ces cellules sont en mitose, et habituellement ces mitoses

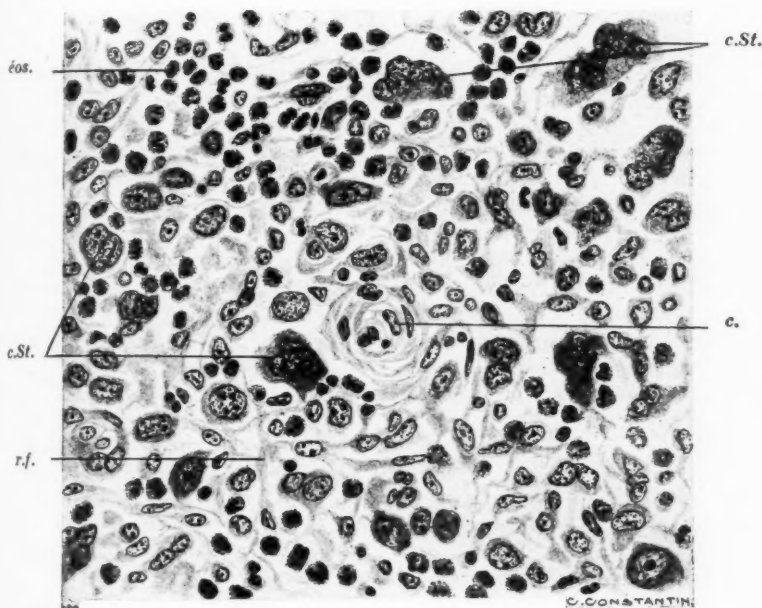


FIG. 2. — Lymphogranulome malin évolué. Ganglion lymphatique. Forme typique. Mélange cellulaire plus clairsemé essentiellement composé d'éosinophiles (*eos.*) et de cellules de Sternberg typiques (*c.St.*), parcouru par un réticulum scléro-fibrillaire (*r.f.*). Au centre, capillaire à parois épaissies (*c.*). Le ganglion contient par ailleurs des endroits entièrement scléreux.

sont monstrueuses », pluripolaires et déséquilibrées. Ce sont elles qui formaient l'essentiel de l'argumentation de ceux qui rangeaient le lymphogranulome malin parmi les néoplasmes.

Leur genèse se fait aux dépens d'éléments d'origine endothéliale ou conjonctive. P. Masson a, en outre, pu constater une origine plasmocytaire avec toutes les formes de passage entre les deux types extrêmes.



De mon côté, je crois pouvoir affirmer une transformation de macrophages du type habituel en cellules de Sternberg. « Quelle que soit leur origine, il est patent que ces cellules résultent de la transformation de cellules de la lignée lympho-conjonctive, comme les macrophages et les cellules épithélioïdes, dont elles ne représentent qu'une variété adaptée à des conditions et, sans doute, à un parasite particulier. »

L'histogenèse du lymphogranulome malin peut se diviser en trois étapes, dont j'emprunte la description intégralement à mon maître, P. Masson.

#### HISTOGENÈSE

« *Ganglions petits et succulents ; lésions de début.* — L'examen à un faible grossissement révèle une abolition plus ou moins complète de la structure normale. Dans les ganglions incomplètement bouleversés, on reconnaît encore sous la capsule quelques follicules arrondis, mais les centres germinatifs s'effacent. Les cellules germinatives se mêlent aux lymphocytes corticaux et ceux-ci pénètrent le centre du follicule.

Les cordons folliculaires s'élargissent, leurs contours deviennent flous. En définitive, les sinus envahis par les éléments lymphocytaires s'effacent et le ganglion se convertit en une masse réticulée dont les mailles sont diffusément remplies de cellules lymphatiques. Le ganglion n'est pas envahi par cellules étrangères, il modifie l'arrangement de ses éléments propres.

A un grossissement plus fort, on reconnaît cependant dès ce stade un nombre assez considérable de cellules inflammatoires : plasmocytes, un contingent variable d'éosinophiles et de polynucléaires neutrophiles, mêlés sans ordre aux lymphocytes qui, de beaucoup, dominant.

*Période d'état.* — Très rapidement apparaissent des éléments nouveaux, les *cellules de Sternberg*.

Elles sont semées çà et là, sans topographie précise, parmi les cellules plus petites et à noyau très coloré qui encombrant le réticulum. Parfois elles sont réunies en petits amas et rappellent vaguement les groupements de cellules épithéliomateuses.

Si l'on étudie le ganglion à un grossissement moyen, on y reconnaît tous les éléments que j'ai énumérés plus haut, mais dans un pêle-mêle presque absolu.

Les lymphocytes sont les plus nombreux. Exceptionnellement, les plasmocytes dominent. Ordinairement, ils sont en petite quantité. Des éosinophiles isolés ou en petits amas se rencontrent çà et là, surtout autour des capillaires sanguins. Dans certains points, et dans certains cas, ils sont rassemblés en nombre considérable.

Les polynucléaires, de même, sont éparpillés parmi les autres cellules.

En certains points, cependant, ils se rassemblent en trainées à bords diffus ou en amas vaguement arrondis. Entre eux, on trouve des débris nécrotiques et des filaments de fibrine. On croirait avoir sous les yeux de petits abcès en voie de formation.

Enfin, par place, on rencontre des cellules, isolées ou réunies en petits amas, en dégénérescence. Le réticulum lui-même prend l'aspect fibrinoïde. Ainsi naissent de petits foyers nécrotiques qu'entourent et pénètrent des polynucléaires.

*Période de sclérose.* — La capsule du ganglion s'épaissit. Ses couches

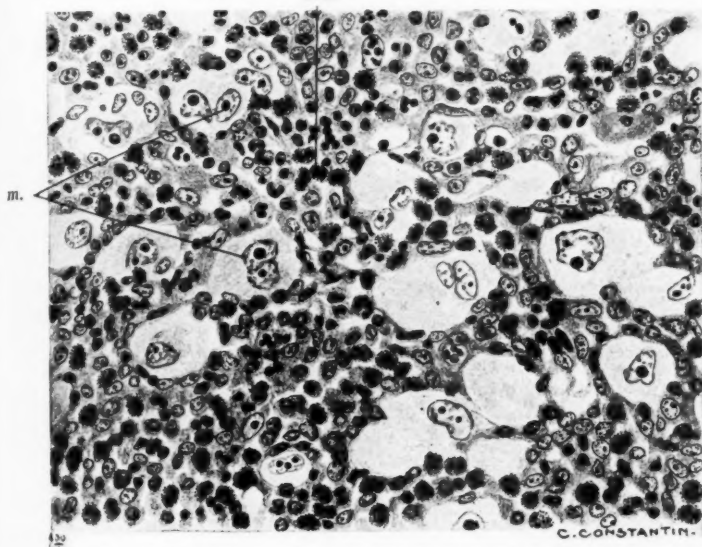


FIG. 3. — Lymphogranulome malin en évolution. Ganglion lymphatique. Forme atypique constituée par un mélange presque exclusif d'éosinophiles (éos.) et de grands macrophages (m.) à noyau souvent lobé.

lamelleuses augmentent leur nombre. Ça et là, dans le granulome, apparaissent des trainées fibreuses qui le divisent et vont rejoindre la capsule. Les choses peuvent en rester là, mais dans certains cas les trainées, capricieusement réunies, pauvres en cellules fixes, semées d'éosinophiles, s'élargissent et découpent le ganglion en territoires à section plus ou moins arrondie. Ceux-ci sont peu à peu envahis par le tissu fibreux, qui semble les prendre en masse. Si importante cependant que soit la sclérose, elle n'est jamais suivie de la disparition complète de toutes les cellules du granulome. Celles-ci continuent à habiter, en trainées

étroites ou éparpillées, les interstices du tissu conjonctif et conservent le polymorphisme qu'elles ont dans les lymphogranulomes à la période d'état : lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles et cellules de Sternberg s'y retrouvent toujours.

De plus, il est vraisemblable qu'un ganglion scléreux peut être réen-vahi par le granulome et revenir à la forme caractéristique de la période d'état. »

Il n'y a guère à ajouter à cette description, si ce n'est que dans cer-



Fig. 4. — Lymphogranulome malin en évolution chez un enfant. Ganglion lymphatique. Forme atypique presque uniquement constituée par des cellules réticulaires tuméfiées (*c.r.f.*) d'aspect épithélioïde et parfois syncytial et d'éosinophiles (*eos.*).

tains cas l'aspect des coupes peut devenir difficile à interpréter par suite du groupement ou du mélange inhabituels des différents éléments constitutifs. Plus rarement, il est vrai, le granulome peut être essentiellement constitué par des macrophages banaux et des éosinophiles, à l'exclusion de tous les autres éléments. J'ai vu débiter un cas par un tissu presque uniquement constitué par des éosinophiles et quelques lymphocytes. Chez un enfant de cinq ans, tout le ganglion était composé par de grandes cellules claires, fusiformes, d'aspect épithélioïde, avec des amas de quelques éosinophiles clairsemés sur tout le territoire. (Fig. 4.) La

cellule de Sternberg n'est donc pathognomonique qu'à partir d'une certaine période ; son absence ne permet pas d'écarter le diagnostic de lymphogranulome malin. Elle peut même manquer pendant toute la maladie (TSUNODA). Mais il s'agit là d'exceptions.

Dans la très grande majorité des cas, le lymphogranulome malin s'accompagne de lésions histologiques parfaitement spécifiques, même en l'absence de cellules de Sternberg. On ne trouve dans aucune autre maladie un mélange aussi extraordinairement polymorphe d'éléments inflammatoires, avec un bouleversement aussi complet de la structure ganglionnaire. Une réserve cependant doit être faite. Naegeli croit que d'autres granulomes infectieux peuvent évoluer sous l'image du lymphogranulome malin.

#### GRANULOME OU NEOPLASME ?

Il y a peu de temps encore, en dépit des discussions, l'accord était loin d'être fait sur ce point. Mais le nombre des auteurs qui voyaient dans le lymphogranulome malin une affection inflammatoire l'emportait sur celui des partisans de la nature néoplasique. En France, cependant, Ménétrier et Rubens-Duval le considéraient comme un lymphosarcome atypique, séduits par les caractères envahissants et les monstruosité cellulaires et mitotiques des cellules de Sternberg, dont « il faut convenir qu'elles ont certains caractères morphologiques des cellules cancéreuses » (MASSON). Le premier s'est rallié depuis à la conception inflammatoire. De leur conception, on peut rapprocher celle de Ewing qui le considère comme tumeur thymique, singulière hypothèse forçant à admettre que l'éminent pathologiste a été bien mal servi par les circonstances qui ne lui ont fait voir que des cas à départ médiastinal. Actuellement, la théorie de la nature néoplasique du lymphogranulome ne conserve plus guère de partisans qu'en Amérique, avec Mac-Callum, Moorhead et Colly.

En suivant l'histogenèse du lymphogranulome malin, l'unique conclusion de la nature inflammatoire s'impose. En admettant qu'il s'agisse d'un néoplasme, quel serait l'élément qu'on devrait considérer comme néoplasique ? Un seul pourrait entrer en ligne de compte : la cellule de Sternberg. Or, nous avons vu qu'elle manque régulièrement au début de la maladie, qu'elle peut même continuer à manquer pendant longtemps ou se trouver en nombre tellement insignifiant qu'il est impossible de l'accuser des perturbations énormes créées dans l'organisme. On a aussi voulu faire état de la tendance envahissante du lymphogranulome malin et de ses nodules métastatiques pour conclure à sa nature blastomateuse. Ce critérium est en lui-même relatif et peu décisif (MÉNÉTRIER).

Une métastase néoplasique se constitue par la greffe à distance d'une cellule cancéreuse. Ce serait, en l'espèce, la cellule de Sternberg. Or, en suivant et en examinant des foyers secondaires récents, on s'aperçoit aisément qu'il ne reproduisent pas l'aspect de la tumeur primitive à l'époque de la métastase, mais qu'ils débutent et évoluent de la même façon et en passant par les mêmes stades que le foyer primitif, et, il va sans dire, avec absence de cellules de Sternberg pendant toute la période initiale. Tout se passe donc comme si un agent infectieux se propageait et déterminait sur certains endroits des réactions inflammatoires de la part des tissus envahis.

### ETIOLOGIE

La recherche de l'agent infectieux fut aiguillée dès le début par Sternberg dans le sens de la tuberculose. Ayant trouvé dans quinze cas sur dix-huit une association entre lymphogranulome malin et tuberculose, il considérait la première comme une réaction histologique spéciale de la part des tissus vis-à-vis du bacille de Koch. En réalité, cette association était uniquement due à un singulier hasard, puisque Fraenkel et Much ne la trouvèrent qu'une fois sur dix-sept cas. Personnellement, je ne l'ai trouvée qu'une fois sur trente-trois. Sternberg revint d'ailleurs bientôt de sa conception, des recherches ultérieures n'ayant pas réussi à mettre en évidence le bacille de Koch dans les cas de lymphogranulome malin pur.

Plus tard, Fraenkel et Much découvrirent dans plusieurs cas purs un bâtonnet granuleux, non acido, mais antiforminorésistant, qu'ils réussirent à colorer par la méthode de Gram, modifiée et intensifiée. Ce bâtonnet fut retrouvé par Löffelmann, Kusunoki, Lichtenstein, Nakamura. Ce dernier retrouva le même bâtonnet dans des cas de leucémie. Fraenkel et Much commencèrent par voir dans ce bâtonnet une forme évolutive spéciale du bacille de Koch en se basant sur le fait que celui-ci pouvait finir par prendre en culture une forme granuleuse identique. Les inoculations semblèrent d'abord vouloir confirmer la parenté tuberculeuse du lymphogranulome malin. Lichtenstein, Sasaki, Schlagenhauser, obtinrent chez le cobaye une tuberculose typique. Dans l'un des cas, Lichtenstein crut pouvoir porter le diagnostic de type bovin. Mais Fraenkel contesta les conclusions de ces auteurs quant à la nature tuberculeuse du lymphogranulome malin, en faisant observer la fréquence relative du bacille de Koch dans les territoires ganglionnaires normaux. (PIZZINI, NORTHROP, LOOMIS.) Actuellement, les deux auteurs sont plutôt enclins à le considérer comme un nouveau bacille, entièrement différent du bacille

tuberculeux. D'ailleurs, d'autres expérimentateurs ont obtenu des résultats parfaitement négatifs (PALTAUF, YAMASAKI, SCHÜTT, NAKAMURA, FAVRE, HITTMAIR, LUZE et HÖNLINGER, MÉNÉTRIÉ, expériences personnelles), donc nettement défavorables aux défenseurs de la nature tuberculeuse du lymphogranulome malin.

La question du bâtonnet granuleux a reçu, tout récemment, une importante contribution de l'auteur suisse Grumbach qui, pratiquant l'hémoculture dans un cas de lymphogranulome malin à évolution rapide, a obtenu trois colonies de bacilles très polymorphes, ordinairement grampositifs, tantôt à forme de bâtonnets souvent groupés par deux ou en pallissade, tantôt à aspect de cocco-bacilles formant parfois diplocoque. Ils étaient non acidorésistants. Par la méthode de Neisser (pour le diphtérique), on colore un à cinq granules. Les cultures prennent sur sérum de Loeffler, sang gélosé, hémoglobine gélosée, bouillon de Martin, œuf de Besredka. Les lapins et cobayes donnent après trois semaines une hémoculture positive. Deux mois après l'injection, la rate contient de nombreux éosinophiles. Les ganglions ont des limites effacées, leurs sinus, en état de catarrhe, sont bourrés d'éosinophiles. Grumbach croit avoir pu constater des formes jeunes de cellules de Sternberg.

En Amérique, les recherches ont abouti à la découverte par Bunting et Yates d'un bacille pseudo-diphtérique, qui a reçu le nom de *Corynebacterium Hodgkini*. Billings et Rosenow l'ont cultivé sur milieu gélose-ascite glucosé, Rhea et Falconer sur milieu gélose-liquide d'hydrocèle et milieu à l'œuf de Dorset. Negri et Mieremet mirent le même bacille en évidence en Europe. Les auteurs américains prétendent avoir obtenu des inoculations positives sur le macaque. Askanazy, en reprenant ces expériences sur le singe, n'obtint que des résultats entièrement négatifs ; il en fut de même avec d'autres animaux d'expérience.

Certains ont voulu accuser le tréponème pâle de la syphilis comme agent causal. Les quelques cas cités ne résistent point du tout à la critique.

Citons à titre de curiosité l'opinion de Merck, qui considère le lymphogranulome malin comme une tallophytie ; le cas rapporté est d'ailleurs très incomplètement examiné (pas d'autopsie).

Récemment, Kofoid, Boyers, Swezy et Lambright ont signalé la présence de l'amibe dysentérique dans le lymphogranulome malin.

La question semble donc loin de sa solution. Aucun des germes incriminés ne peut actuellement être considéré comme le véritable agent causal. La nature tuberculeuse semble de plus en plus douteuse en raison du nombre d'expériences toujours croissant, où l'on constate l'absence complète du bacille de Koch. A ceux qui, avec Herxheimer, soutiennent l'idée peu plausible d'une tuberculose affaiblie, Naegeli fait très justement remarquer que, d'une part il n'y a guère d'affection plus maligne

que le lymphogranulome malin, et que d'autre part des cas très graves de tuberculose peuvent cliniquement guérir.

Restent le bâtonnet granuleux qui, selon les idées récentes des auteurs qui l'ont découvert, Fraenkel et Much, serait un bacille entièrement nouveau, et le corynebactérium Hodgkini.

S'agit-il là de deux bacilles identiques ou différents ? Malgré la différence des dénominations et de la classification, on peut en envisager l'identité. Negri, Mieremet et Grumbach semblent être de cet avis et dès lors la découverte de Fraenkel et Much ne serait que la confirmation de celle de Bunting et Yates. On peut espérer que le proche avenir arrivera à trancher cette question particulièrement aride de l'identification microbienne.

Quoi qu'il en soit, une conclusion nette se dégage des nombreuses recherches bactériologiques : *la tuberculose est certainement hors de cause*. Cet avis corrobore celui des nombreux auteurs qui, comme Naegeli, ont refusé la théorie tuberculeuse pour des raisons essentiellement cliniques, ou de ceux qui, par l'étude histopathologique, ont acquis la conviction qu'il s'agissait d'une maladie nouvelle, spécifique et caractéristique par excellence.

#### EVOLUTION. THERAPIE. RAPPORTS AVEC L'AGE ET LE SEXE

*Le lymphogranulome malin a une évolution toujours fatate.* Il débute dans un territoire lymphatique quelconque, au niveau duquel il peut rester localisé plus ou moins longtemps (jusqu'à deux ans dans un cas de Colrat) ou bien se généraliser rapidement. Ordinairement, l'affection s'étend par bonds successifs, rapides ou espacés, à d'autres territoires lymphatiques ou aux viscères. Tout porte à croire que l'extension se fait en général par voie lymphatique ; la voie sanguine semble cependant pouvoir être empruntée.

La durée totale de la maladie est très variable ; elle peut atteindre plusieurs années ou, au contraire, ne pas dépasser un ou deux mois (HIRSCHFELD et ISAAC, LOYNE et CLARION, cas personnel en six semaines). En moyenne, elle semble osciller autour d'un an. On peut d'ailleurs observer des périodes généralement courtes de rémissions, en partie spontanées, en partie dues à la thérapie. Celle-ci se borne à l'administration de composés arsénicaux ou à l'application de R X. On ne peut en espérer qu'un effet palliatif. Aucune guérison n'a été constatée. Se basant sur les travaux de leurs compatriotes Bunting et Yates, Hatcher et Lemmon ont essayé la vaccinothérapie ; elle n'a donné aucun résultat remarquable.



Le lymphogranulome malin est une maladie de tous les âges, même de la première enfance (CANELLI, CANTIERI, REITS, COMBY, observations personnelles). Il ne semble pas y avoir de prédominance dans la troisième et la quatrième décade de la vie, ni dans le sexe masculin, comme le veut Naegeli. Dans une statistique personnelle, portant sur trente cas, nous relevons les chiffres suivants :

de 1 à 10 ans.	3 cas.
de 11 à 20 —	4 —
de 21 à 30 —	5 —
de 31 à 40 —	7 —
de 41 à 50 —	6 —
de 51 à 60 —	4 —
au-dessus de 60 —	1 —

Les trente cas se répartissent en treize pour le sexe féminin et dix-sept pour le sexe masculin.

#### NOMENCLATURE

En ces dernières années, une certaine simplification s'est opérée spontanément dans la nomenclature, par trop abondante, appliquée au lymphogranulome malin. Elle peut cependant être étendue encore et un choix s'impose parmi les dénominations les plus fréquemment employées à l'heure actuelle.

Le nom de *lymphogranulomatose* mérite d'être éliminé avant tout autre. La terminaison *tose* implique une extension systématisée ; elle ne peut s'appliquer aux cas localisés, dont la fréquence dépasse peut-être celle des formes généralisées.

Favre et Colrat ont introduit et défendu le nom d'*adénie éosinophilique prurigène*. Faisant spécialement état de deux symptômes, dont nous avons vu plus haut l'inconstance, il est à rejeter. On peut, au surplus, regretter que Nicolas et Favre aient appelé lymphogranulomatose inguinale la quatrième maladie vénérienne qu'ils ont découverte. Outre qu'il ne s'agit point de granulomatose, puisque le processus reste ordinairement cantonné au niveau des aines, l'emploi de ce nom est loin de simplifier la nomenclature, car il est à même de créer une confusion entre le lymphogranulome malin et la maladie de Nicolas-Favre dans l'esprit des médecins incomplètement au courant des dernières acquisitions de la science.

Après Benda proposant le nom de *granulome malin*, Ménétrier préco-

nise celui de *granulomatose maligne*, en faisant valoir que la localisation n'est pas exclusivement ni même toujours primitivement ganglionnaire. Le premier fait est inconstant et secondaire. Dans les cas où l'extension ne se fait pas de proche en proche sur des territoires successivement transformés en tissu inflammatoire lymphocytaire, il faut songer que les « métastases » du lymphogranulome malin peuvent bien se faire au niveau de ce tissu lymphoïde ubiquitaire qui est représenté par les lymphomes de Ribbert. Quant à la localisation — ou mieux manifestation — primitive extraganglionnaire, elle ne me semble prouvée ni par l'étude de la bibliographie, ni par mon matériel personnel. Nous ignorons encore tout sur la porte d'entrée du lymphogranulome malin. Le nom proposé par Ménétrier a en outre l'inconvénient d'impliquer par son appendice une systématisation.

Les auteurs américains enfin continuent à faire usage du terme de *maladie de Hodgkin*, en le réservant au seul lymphogranulome malin. Il sera difficile de le faire disparaître, et on continuera à le retrouver à côté de celui de *lymphogranulome malin*, adopté dans cette revue et que je propose pour ma part. Ce nom a l'avantage d'être celui de Paltauf, auxquels, avec Sternberg, nous sommes redevables de la première mise au point de cette maladie. Celle-ci devra être précisée, dans chaque cas, par l'adjonction des qualificatifs « généralisé » ou « localisé ».

#### RESUME

Le lymphogranulome malin généralisé ou localisé nous apparaît ainsi comme une maladie infectieuse, à germe non encore identifié, mais vraisemblablement spécifique, ainsi que le permettent de supposer les réactions histologiques si caractéristiques de la part des tissus atteints.

Les premières manifestations sont toujours ganglionnaires. La propagation se fait surtout au niveau du système lymphoïde, mais peut atteindre n'importe quel autre organe.

Le diagnostic se fera en dernier ressort, presque toujours à l'aide de la biopsie.

Le lymphogranulome malin est une maladie de tout âge, sans prédilection marquée pour le sexe.

Le pronostic est toujours fatal, la thérapie inopérante.

#### LE LYMPHOGRANULOME MALIN ET LE MYCOSIS FONGOÏDE

Si j'aborde ici très brièvement la question du mycosis fongoïde, c'est que d'un côté les manifestations dermiques du lymphogranulome malin sont relativement fréquentes et peuvent entrer en ligne de compte

pour le diagnostif des deux affections, et que d'un autre côté certains auteurs (CEELEN) semblent tendre à identifier ou du moins à rapprocher les deux maladies. L'image clinique du mycosis fongoïde peut, dans certains cas, se confondre avec celle du lymphogranulome malin. Lorsque le mycosis fongoïde est accompagné de tuméfactions ganglionnaires (GÖDEL, CEELEN, KRASNOGLASOW, PALTAUF, WEBER) et de fièvre, — le prurit est constant dans l'affection et l'on peut y trouver une éosinophilie sanguine (JADASSOHN), — le diagnostic ne sera pas toujours aisé.

On distingue deux formes de mycosis fongoïde : l'une débutant par des éruptions chroniques érythrodermiques ou eczématoïdes et aboutissant finalement à des tumeurs souvent ulcéreuses, l'autre à « tumeurs d'emblée » (VIDAL et BROCC). Cette distinction aurait déjà pu faire penser que le mycosis fongoïde ne constituait pas une entité morbide. Brocc avait déjà noté la parenté de la forme à tumeurs d'emblée avec les sarcomes. En suivant la bibliographie, on acquiert la conviction que le sort du mycosis fongoïde sera identique à celui de la maladie de Hodgkin dans le sens primitif du mot ou de la pseudo-leucémie de Cohnheim : il sera un jour démembré en une série de maladies différentes.

L'école française considère le mycosis fongoïde comme une lymphadénie cutanée, tandis qu'en Allemagne on a longtemps cru à sa nature sarcomateuse (DARIER). Les recherches des vingt dernières années ont montré qu'à l'image clinique du mycosis fongoïde pouvaient correspondre anatomiquement des lésions très différentes.

Histologiquement, des cas de mycosis fongoïde clinique ont été identifiés comme :

- 1° Granulome (granuloma fungoïdes de UNNA, PALTAUF, ZUMBUSCH) ;
- 2° Sarcome identique ou parent du lymphosarcome (HANCOOK-DUBUQUE, PAUTRIER, BELOT, FERNET et DELORT) ;
- 3° Manifestation cutanée d'un processus leucémique (PELAGATTI).

J'ai moi-même pu observer histologiquement trois cas diagnostiqués comme mycosis fongoïde. Des biopsies en série et l'examen nécropsique m'ont permis de voir que l'un des cas était à considérer comme sarcome lymphoblastique, un autre comme granulome. Quant au troisième, actuellement encore en observation, il semble s'agir d'un granulome cutané avec une évolution vers le sarcome ; il faudra attendre l'observation complète pour se prononcer. Mon matériel confirme donc l'hypothèse qui découle de l'étude bibliographique, à savoir que le mycosis fongoïde n'est pas une entité morbide au point de vue anatomo-pathologique.

De toutes ces formes seule nous intéresse celle du granulome dans ses rapports avec le lymphogranulome malin. Au microscope, les tumeurs sont formées par un tissu tantôt lâche, tantôt dense, composé de cellules

très polymorphes, lymphocytaires ou épithélioïdes, de plasmocytes, de mastocytes et de polynucléaires surtout éosinophiles. Ceux-ci, que j'ai aussi trouvés dans mon cas personnel, sont présents pendant toute la durée du processus (TRYB). Les cellules épithéliales peuvent présenter des mitoses ou des figures de division par clivage. Le polymorphisme cellulaire ressemble donc sous beaucoup de rapports à celui du lymphogranulome malin au début, et il est impossible d'en décrire nettement les caractères distinctifs. Mais nous avons vu que le lymphogranulome malin ne tarde ordinairement pas à prendre des caractères spécifiques : cellules de Sternberg et tendance à la sclérose. Jamais on ne rencontre dans le granulome fongoïde d'éléments comparables aux cellules de Sternberg. C'est là le caractère particulièrement distinctif entre les deux granulomes. La tendance à la sclérose ne semble pas non plus se trouver dans le mycosis fongoïde.

On peut donc dire que, malgré certaines ressemblances, le mycosis fongoïde ne paraît pas avoir de rapports directs avec le lymphogranulome malin. Les deux affections ont un point commun : dans l'une et l'autre, il s'agit d'un processus inflammatoire à caractères très polymorphes. Mais, tandis que la question du lymphogranulome malin a été amenée par les efforts réunis des cliniciens, anatomo-pathologistes et bactériologistes, à proximité de sa solution, celle du mycosis fongoïde reste encore bien mystérieuse sous beaucoup de rapports. Espérons que, là aussi, les efforts réunis des spécialistes permettront d'entrevoir une solution dans un avenir pas trop lointain.

## BIBLIOGRAPHIE

Comme il est impossible de donner une bibliographie complète, je me bornerai à citer les travaux fondamentaux, les monographies à consulter et les travaux les plus récents.

### *Premiers travaux et monographies*

- STERNBERG. — *Zeitschr. f. Heilk.*, t. 19, 1898. — *Primärerkrankungen*, Wiesbaden, 1905.  
 PALTAUF et STERNBERG, in *Krehl u. Marchand, Handb. d. Allgem. Path.*, t. II, 1<sup>re</sup> partie, p. 271.  
 BENDA. — *D. path. Gesellsch.*, Berlin, 1904, 7. Tagg. p. 123, et *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1904.  
 FABIAN. — *Centralbl. f. allg. Path. u. Anat.*, t. 22, 1911 (revue générale).  
 ZIEGLER (Kurt). — *Fischer*, Iéna, 1911 (Monographie).  
 FRAENKEL. — *Dt. med. Wschr.*, avril 1912.  
 LACRONIQUE. — Thèse de Lyon, 1912.  
 NAEGELI. — *Nothn. Sammlg.*, 1913 (Monographie).  
 GUGGENHEIM. — Th. de Paris, 1913.

- MOSZINSKA. — Th. de Genève, 1914.  
COLRAT. — Th. de Lyon, 1921 (bibliographie de 1912-1920).  
COMBY. — *Arch. de Méd. des Enfants*, 1919, p. 431 (Revue générale).

Clinique

- Thèses précitées (surtout COLRAT).  
NAEGELI. — In *Blutkrankheiten*, Berlin-Leipzig, 1919, p. 518.  
COMBY. — *Arch. de Méd. des Enfants*, 1919, p. 431. (Lgr. m. infantile.)  
FAVRE. — *Soc. biol.*, 25 juillet 1914. — *Soc. méd. Hôp.*, Paris, 1918, t. 42, p. 864.  
LOYGNE et CLARION. — *Soc. méd. hôp.*, Paris, 6 mai 1921 (évolution aiguë).  
HITTMANN, LUZE et HÖNLINGER. — *Wien. Klin. Wschr.*, n° 28, 1924.  
LORRAIN et RENDU. — *Soc. Anat.*, n° 10, 1923 (ganglion suppuré).  
RIBADEAU-DUMAS. — *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 16, 1921 (forme médiastinale).

Anatomie Pathologique

- MASSON (P). — Les tumeurs (Traité Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix), Paris, 1923, p. 75.  
KAUFFMANN. — *Spez. pat. Anat.*, Berlin-Leipzig, 1922, p. 203.  
CATSARA-GEORGANTAS. — *V. A.*, 216, p. 107 (forme iléo-cæcale).  
SCHLAGENHAUFER. — *V. A.*, 227 (forme intestinale).  
MÉNÉTRIÉR et BERTRAND-FONTAINE. — *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 24 janvier 1924, p. 45 (forme médiastinale).  
TERPLAN. — *V. A.*, t. 237, 1922 (forme intestinale).  
PARTSCH. — *V. A.*, t. 230, 1921, p. 131 (forme intestinale).  
KREN. — *Arch. f. Derm. u. Syph.*, t. 130, 1921 (peau). — *Wien, dermat. Ges.*, juillet 1918 (peau).  
STRANDBERG-STOCKHOLM. — *Acta dermatol.*, octobre 1920, t. 1 (peau).  
POULAY. — *Dermatol. Wochschr.*, t. 73, 1921.

Bactériologie

a) Tuberculose :

- BAUMGARTEN. — *Münch. Med. Wochschr.*, 1914, p. 1545.  
LICHTENSTEIN. — *Frankf. Ztschr. f. Path.*, t. 24, 1921, Ergänz bd.  
MUCH. — *Zschr. f. Hyg.* t. 67, 1910. — *Tuberculosis*, t. 12, 1913, p. 594 (forme granuleuse du bacille de Koch).  
STEIGER. — *Ztschr. f. Klin. Med.*, t. 79, 1914, fasc. 5 et 6 (type bovin).  
LÖFFELMANN. — *Blr. Kl. Tbk.*, t. 24, 1912, p. 367.  
CHIARI. — *Wien. Klin. Wochschr.*, ns 15, 1911.  
HAERLE. — Thèse Bâle, Bergmann, Wiesbaden, 1912.

b) Bacille pseudo-diptérique (*corynebactérium* Hodgkini) :

- BUNTING et YATE. — *Journ. Ann. med. Assoc.*, vol. 62, 1914, p. 516.  
HARRIS et WADE. — *Journ. experim. Med.*, vol. 23, 1915, p. 493.  
BILLINGS et ROSENOW. — *Journ. Am. med. Assoc.*, vol. 61, 1913, p. 2122.  
FOX. — *Arch. intern. Med.*, vol. 10, 1915, p. 465.  
RHEA et FALCONER. — *Arch. internat. Med.*, vol. 15, 1915, p. 438.  
NEGRI et MIEREMET. — *Centr. f. Bakt.*, t. 68, 1913.

## c) Bâtonnet granuleux (de nature non tuberculeuse) :

KUSUNOKI. — *V. A.*, t. 215, p. 184.

NAKAMURA. — *Act. Sc. Med., Univ., Imper.*, Kioto, vol. 2, 1917 (même bâtonnet dans des leucémies).

GRUMBACH. — *Rev. Méd. Suisse Rom.*, avril 1924, p. 219.

## MYCOSIS FONGOÏDE

UNNA. — *Granuloma fungoïdes*, *V. A.*, t. 202, 1910, p. 68 (granulome).

PALTAUF, 82. *Vers. d. Naturf. n. Ärzte. Königsberg*, 19 sept. 1910 (granulome).

PALTAUF et SCHERBER. — *V. A.*, t. 222, 1916 (granulome).

GOEDEL. — *Arch. f. Dermat. n. Syph.*, t. 130, 1921 (granulome).

VON ZUMBUSCH. — *Prakt. Erg. a. d. Geb. d. Haut. u. Geschlkrkten*, 1912, p. 506 (revue générale).

CEELEN. — *Tagg. nordostd. Vereinigg. d. pathol. Ges.*, 10 juin 1922 (rapports avec le lymphogranulome malin).

HANCOOK-DUBUQUE. — *Amer. med. Ass.*, 12 mars 1904 (sarcome).

PAUTRIER, BELOT, FERNET et DELORT. — *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, février 1913 (sarcome histol.)

PASINI. — *Mtschr. f. prakt. Dermat.*, t. 45, 1907, p. 481 (dyscrasie sanguine).

PELAGATTI. — *Ibid.*, t. 39, 1904, pp. 369, 433 (leucémie).

## ANALYSES

### Pathologie générale et expérimentale

CLEVERS (M<sup>lle</sup> J.) et GOORMAGHTIGH (N.). — Le rôle du cortex surrénal et de la glande thyroïde au cours de la vaccination antivariolique, monographie couronnée par l'Acad. Royale de Méd. de Belgique. — Bruxelles, 1922.

Les auteurs ont voulu voir si la surrénale présente des signes d'une activité fonctionnelle bien nette, au cours d'expériences visant à créer un état d'immunité, et en étudier la signification en tenant compte des modifications humorales concomitantes. Et comme il fallait admettre une corrélation surrénalo-thyroïdienne dans ces fonctions antitoxiques, ils dirigèrent leurs expériences aussi dans ce sens.

Voici comment ils procédèrent : ils prirent trois lots de lapins, dont un consistait en lapins normaux inoculés avec du vaccin, un autre qui fut thyroïdectomisé huit jours avant la vaccination antivariolique, et un troisième, servant de témoin, qui fut simplement thyroïdectomisé. Sur ces trois lots, les auteurs recherchaient les changements histologiques et histochimiques du sang et de la cortico-surrénale.

*Résultats.* — Dans les trois jours qui suivent la vaccination, la teneur en éthers de cholestérine du cortex surrénal baisse brusquement. Cette chute atteint son maximum au septième jour. La teneur remonte ensuite à la normale, qui persiste du douzième au quinzième jour et est suivie d'une seconde baisse assez brusque à minimum au dix-neuvième jour. Puis elle commence à remonter lentement. La teneur de la masse totale des acides gras, graisses neutres et éthers de cholestérine au sein du cortex surrénal montre des fluctuations superposables aux fluctuations cholestériniques, mais avec un certain retard sur la première courbe. Il s'ensuit que les corps anisotropes disparaissent plus vite que les corps isotropes dans lesquels ils sont dissous et qu'au début la cholestérine disparaît de la surrénale en laissant son dissolvant intact. Au moment où la cholestérine baisse brusquement dans la surrénale, elle augmente considérablement dans le sang, pour baisser à son tour dans le sang dès que la même substance s'accumule à nouveau dans la surrénale. Cette chute de la cholestérinémie n'est enrayée qu'au moment de la seconde chute



des lipoides cholestériniques dans la surrénale. La baisse de la teneur en éthers de cholestérine dans la surrénale correspond donc manifestement à une décharge de cette substance dans le sang. Le contrôle histologique montre que cette décharge n'est pas simplement un phénomène physique, mais le résultat d'une fonction glandulaire active. La date de l'apparition de la « substance antivirulente » de Henseval et Coüvent coïncide exactement avec le moment de la teneur minimum de la surrénale en éthers de cholestérine et le taux maximum de la cholestérinémie. Mais comme cette substance augmente au cours des jours suivants, tandis que la cholestérinémie recommence à baisser, il n'y a pas identité entre les deux substances. Les auteurs croient plutôt à des relations possibles de cette substance avec la substance lipoprotéique sidérophile orangeophile résultant de la transformation de la cholestérine, et dont la quantité maxima correspond sensiblement au maximum en teneur de substance antivirulente.

Sur les lapins thyroïdectomisés et vaccinés, le rythme de la teneur en cholestérine du cortex surrénal sont identiques, mais la première décharge est plus brusque et plus rapide, la période de recharge, par contre, plus lente et plus longue. La teneur maxima semble atteindre un niveau légèrement supérieur à celui des animaux non éthyroïdés. L'épuisement du cortex en substances grasses et lipoides (masse totale) est moins accusée que chez les animaux non opérés. Mais la cholestérinémie des animaux opérés reste sensiblement supérieure à la normale. La thyroïdectomie ne modifie donc pas le rythme sécrétoire de la surrénale, ni le pouvoir régulateur de certaines zones, pouvoir qui permet à la glande un fonctionnement permanent et efficace au cours des processus qui conduisent à un état d'immunité. Les auteurs croient cependant devoir envisager la possibilité de la persistance de lobules thyroïdiens aberrants lors de ces expériences, qui seraient susceptibles de compenser la fonction de la glande principale enlevée.

L. B.

**POLICARD (A.) et LERICHE (R.). — Notions générales sur les néoformations cartilagineuses pathologiques. — Presse Médicale, 23 juin 1923, pp. 561-564.**

Pour expliquer les néo-formations pathologiques de cartilage, on a, depuis Virchow, invoqué toujours des inclusions embryonnaires qu'aucun histologiste n'a jamais pu trouver. Pour essayer de les expliquer, il faut donc abandonner la vieille doctrine de la spécificité cellulaire et tissulaire et admettre que, sous des influences diverses, il peut se former du cartilage aux dépens d'un autre tissu.

D'abord cette métaplasie cartilagineuse peut se faire sous l'influence prolongée d'une action mécanique, par exemple là où des mouvements

répétés de glissement agissent sur un tissu conjonctif banal ; il en résulte une métaplasie de ce dernier, avec métamorphisme de sa substance fondamentale. Ce métamorphisme est probablement subordonné à des influences humorales. Les observations de cals ostéo-cartilagineux prouvent l'existence d'une « diathèse chondroïde » chez certains sujets, où cette évolution cartilagineuse atypique paraît être due à une altération de la constitution chimique du milieu interne. Elle serait analogue aux troubles de l'évolution du cartilage dans le rachitisme expérimental de Rappenhimer et Mac Callum.

Enfin, Nageotte a établi l'importance de certaines influences tissulaires locales. En introduisant sous l'oreille du lapin des greffons morts de tissu conjonctif, on provoque dans leur voisinage une transformation du tissu conjonctif en cartilage ou en os. Asami et Dock ont trouvé qu'un greffon de tissu cartilagineux auriculaire de lapin dans le tissu conjonctif du même animal meurt, tandis qu'il se forme du cartilage nouveau dans le tissu conjonctif voisin.

Ces données s'appliquent aussi aux néoplasmes chondroïdes (chondromes et exostoses ostéogéniques) que Policard et Leriche rangent parmi les métaplasies réactionnelles, et non parmi les néoplasmes, comme on le fait habituellement. De leur étude ressort l'importance de la vascularisation dans la transformation du cartilage néo-formé en os. Ce n'est que le cartilage mort et calcifié qui donne lieu à cette transformation ; il est pénétré par des vaisseaux, et c'est le tissu conjonctif enveloppant ces derniers qui se transforme en os aux dépens du cartilage mort et calcifié. Cette évolution du cartilage pathologique en os est identique à l'ossification normale. Le processus d'ossification est donc expliqué, tandis que le processus de cartilagination reste inconnu. Est-ce la sécrétion interne ou l'influence du système nerveux qui interviennent ? Policard et Leriche ne se prononcent pour aucune de ces hypothèses, que nul fait positif ne soutient jusqu'à présent.

A. DISS.

**COURRIER (R.). — Métaplasie osseuse de greffes ovariennes chez le Cobaye.** — *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 527, 1 fig.

M. Courrier enfouit dans chaque testicule d'un cobaye âgé de trois mois et demi un ovaire prélevé sur une femelle âgée de un mois. Au bout de quatre mois et demi, l'animal est sacrifié. Dans chaque testicule existe un bloc fibreux, pénétré par des vaisseaux sanguins et, dans ce bloc, quelques vestiges de la zone pellucide d'ovaires dégénérés. La majeure partie de cette masse, qui répond manifestement à l'ovaire, est envahie par du tissu osseux spongieux dont la moelle, réticulée, contient des lymphocytes et des capillaires.

Ce fait montre sans discussion possible, après d'autres, que l'os n'exige pour sa formation ni tissu osseux préalable, ni périoste. L'auteur attribue à l'hémorragie intratesticulaire contemporaine de la greffe une grande importance (« milieu ossifiable » de Leriche et Policard).

P. MASSON.

**DERRIEN (E.) et TURCHINI (Y.). — De la caractérisation cyto-chimique des enclaves albuminoïdes.** — *Bulletin des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier*, 1923-1924, fasc. IV, février 1924, p. 174.

Les essais de caractérisation cyto-chimique des matières albuminoïdes n'ont pas encore parfaitement réussi. Les auteurs les ont repris et, travaillant sur les glandes albumineuses de l'oviducte de la poule, ils donnent les résultats de leurs essais.

Ils passent en revue les différentes méthodes proposées et conseillent les réactions tanniques dont ils ont imaginé une variante. Leur technique est exposée avec précision.

Ils concluent qu'il convient toujours d'obtenir un faisceau de réactions pour caractériser les albuminoïdes, parce qu'aucune de ces réactions n'est rigoureusement spécifique.

P. M.

**HUSTEN (Karl).** — *Über einen eigenartigen Fall von allgemeiner Amyloidose* (Un cas singulier d'amylose généralisée). — *Virchows Archiv*, t. 248, fasc. 3, pp. 450-462.

HUSTEN cite le cas d'une femme qui, à l'âge de quarante-cinq ans, fut admise à la clinique du professeur E. Meyer pour des troubles abdominaux vagues. On trouva un gros foie, une grosse rate, de l'albuminurie, de l'œdème des membres inférieurs et de la polyglobulie. Pas de tuberculose, pas de suppuration, pas de tumeur, pas de signes cliniques ni sérologiques de syphilis. La thérapeutique dut se borner à un traitement symptomatique. La maladie dura quatre ans et se termina par la mort à la suite d'un érysipèle intercurrent. On trouve à l'autopsie des foyers d'amylose dans le foie, la rate, les surrénales et les reins, avec hypertrophie compensatrice des parties indemnes, de l'amylose discrète du cœur et des ganglions lymphatiques et de l'amylose des vaisseaux du pancréas, de l'intestin et de l'utérus. L'étiologie de ce cas d'amylose reste cliniquement et anatomiquement parfaitement obscure. Dans la statistique de Birch-Hirschfeld, il y a dix cas d'amylose cryptogénétique sur deux cent-soixante-deux cas, et von Hansemann lui donne le nom d'amylose essentielle. Ce qui caractérise en outre ce cas, c'est l'évolution qui dura quatre ans, la polyglobulie progressive et l'hypo-albuminose du sang.

BICART.

## Anatomie pathologique — Appareil digestif

GERY (Louis). — Sur les diverticules de l'œsophage : les « diverticules de fistulisation ». — *Bull. et Mém. de la Soc. Anal.*, Janvier 1923, pp. 105-114, 7 fig. — *Fistule tuberculeuse ganglio-œsophagienne*, *ibid.*, avril 1923, pp. 384-389, 3 fig.

A côté des grands diverticules de la partie haute de l'œsophage, les *diverticules de pulsion*, il en existe d'autres beaucoup plus fréquents, mais moins importants, parce qu'il est rare qu'ils se manifestent cliniquement. Ces diverticules sont petits, bas situés (presque toujours au voisinage de la croisée des bronches), siégeant sur la face antérieure de la paroi, et ont une direction quelconque, aussi bien de bas en haut que de haut en bas. Ils sont connus sous le nom de *diverticules de traction*, et l'opinion classique veut qu'ils soient provoqués par la rétraction calleuse d'une périadénite.

M. Géry pense que, pour beaucoup d'entre eux, si la cause est celle qui est classique, le mécanisme en est tout différent ; ils sont dus à une fistule produite par l'ouverture d'un ganglion (généralement caséo-tuberculeux) dans l'œsophage. La traction ne joue un rôle que doublement secondaire, dans le temps et comme importance. Il appuie son opinion sur plusieurs arguments.

1° Si la traction permet de comprendre les diverticules infundibuliformes, elle explique très mal tous ceux, et ils sont nombreux, à bords minces, taillés à pic, en diaphragme, et ceux où la partie profonde est plus large que l'orifice. Au contraire, le mécanisme devient extrêmement clair si l'on admet une destruction de la tunique musculaire.

2° Chez un homme de 76 ans, M. Géry a trouvé deux diverticules, dont un double. L'un d'eux surtout était extrêmement irrégulier, avec des brides, des ponts de muqueuse, une lèvre en avant ; on ne pouvait pas ne pas rapprocher cet aspect de celui de la peau du cou d'un scrofuleux à fistule persistante.

3° Les collections de l'Institut d'Anatomie pathologique de Strasbourg possèdent plusieurs cas de fistules produites par l'ouverture récente de ganglions tuberculeux dans l'œsophage.

4° Enfin, sur une autre pièce, une fistule fait communiquer une masse ganglionnaire avec l'œsophage ; on peut constater histologiquement que cette fistule n'a pas de tendance à se combler de la profondeur vers la muqueuse, mais, au contraire, qu'elle est en train de s'épidermiser ; du pourtour de la fistule, on voit un mince vernis épithélial recouvrir les parois du trajet.

LOUIS GÉRY.

**BENSAUDE, CAIN et HILLEMAND.** — **Les diverticules du gros intestin. Diverticulose et diverticulite.** — *Annales de Médecine*, XIII, n<sup>os</sup> 5 et 6 1923, pp. 433-458 et 547-574 (avec 20 figures).

Ce copieux mémoire est d'une grosse importance pour la connaissance des diverticules coliques.

Définis comme des hernies de la muqueuse intestinale à travers la paroi musculaire, les diverticules sont des lésions fréquentes.

L'historique, l'étiologie, la clinique des diverticules coliques ne seront pas résumées ici. Elles sont étudiées longuement dans le mémoire et de façon intéressante.

Au point de vue anatomique, les diverticules sont très divers. Les auteurs distinguent les diverticules non enflammés, malformation simple qui, lorsqu'elle est multiple, peut prendre la dénomination de diverticulose, et les diverticules enflammés, point de départ de diverticulite.

Le siège d'élection est le colon sigmoïde. Le plus souvent, les diverticules sont logés dans le méso-colon, parfois dans les franges épiploïques. On n'aperçoit donc par la face séreuse que les plus volumineux. Par la face muqueuse, on aperçoit plus assurément les orifices ou pores des diverticules, parfois si nombreux que la muqueuse est trouée en nid d'abeilles. Les diverticules sont vides ou contiennent des stercolithes ou des corps étrangers. Leur dimension varie, le plus souvent elle va de la tête d'épingle à la cerise.

L'examen histologique d'un diverticule montre qu'il est formé d'une muqueuse presque normale, avec des glandes atrophiées, d'une sous-muqueuse et d'une muscularis-mucosæ. La musculature manque au moins dans les diverticules profonds, qui sont des hernies muqueuses sous-séreuses. Il y a toujours une inflammation discrète de la paroi diverticulaire.

Les lésions inflammatoires sont, par ordre de gravité croissante, la diverticulite, la péridiverticulite fibro-plastique avec ses deux variétés cléno-lipomateuse et fibreuse hypertrophique, la péridiverticulite suppurée, la péridiverticulite perforante.

La description de ces lésions est rendue très claire par les nombreuses figures originales ou empruntées à divers auteurs.

Une très abondante bibliographie.

MOULONGUET.

**BONNEAU (Raymond).** — **Les diverticules du duodénum.** — *Presse Médicale*, 26 septembre 1923, pp. 817-819.

Les diverticules du duodénum ont surtout été étudiés par des auteurs anglais et américains. M. Bonneau les considère comme assez fréquents :

sur 6347 examens radiologiques, il a trouvé 85 diverticules. Bonneau décrit un cas personnel, diagnostiqué radiologiquement, opéré et guéri. Il s'agit d'un diverticule gros comme une phalange de pouce, situé à la face postérieure entre la première et la deuxième partie du duodénum. Il fut réséqué, et une gastro-entérostomie de sécurité fut faite. Histologiquement, on trouve une structure analogue à celle d'une paroi intestinale avec infiltration lymphocytaire de la muqueuse. Bonneau conclut à la nature dysgénétique du diverticule.

A. DISS.

**OBERLING (Ch.). — Diverticule de l'estomac. —** *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 204.

Une femme de quarante-deux ans se plaint de troubles dyspeptiques. La radiographie montre une encoche dans la région du cardia et fait faire le diagnostic d'ulcère.

A l'autopsie on trouve, dans la région incriminée, un diverticule de la dimension d'une cerise, largement béant dans la cavité stomacale. L'examen histologique montre que ce diverticule consiste en une hernie de la muqueuse à travers les musculuses. Il s'agit donc d'un diverticule de traction ou congénital.

P. MASSON.

**ROUFFIAC (M.). — Appendice diverticulaire à quatre cavités d'origine congénitale. —** *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 330, 2 fig.

Appendice extirpé au cours d'une première crise, accompagnée de péritonite généralisée. Cet appendice, long de 9 centimètres, est pourvu d'une lumière sans particularités dans ses 5 centimètres proximaux. Cette lumière s'épanouit ensuite en plusieurs diverticules étroits et tubuleux ; les uns restent dans l'étui des musculuses, alors que deux autres traversent les tuniques et cheminent sous le péritoine. L'un d'eux, enflammé, est responsable de la péritonite. En raison de l'absence d'accidents antérieurs, l'auteur considère ces diverticules comme congénitaux.

P. MASSON.

**OBERLIN (S.). — Contribution à l'étude des formations brunnériennes de l'estomac. —** Thèse, Paris, 1923-1924.

Il existe dans la littérature cinq observations d'adénomes brunnériens-gastriques ; toutes ont été recueillies sur des pièces pathologiques d'ulcère ou de cancer. Dans tous les cas, la formation brunnérienne a été découverte par hasard, et ce n'est jamais elle qui avait causé les symp-

tômes observés. Ce sont des amas glandulaires de petit volume et seulement visibles au microscope.

En ces points, la paroi gastrique ressemble à s'y méprendre à la paroi duodénale. C'est dire que la dénomination d'adénome brunnérien-gastrique n'est peut-être pas juste, puisqu'il s'agit de formations brunneriennes normales, malgré qu'hétérotopiques.

Ce sont des dysembroplasies congénitales, analogues à toutes les autres hétérotopies signalées le long du tube digestif.

Quel rapport y a-t-il entre l'ilot brunnérien et les lésions gastriques qui évoluent à son voisinage ? On peut admettre que ces glandes anormales ont favorisé l'attaque digestive de la paroi gastrique et qu'ainsi elles sont une cause d'appel pour l'ulcère. Il faut remarquer que, dans trois cas sur cinq, l'ulcère était cancérisé.

P. M.

### Système nerveux

**FORD et FIROR.** — **Primary Sarcomatosis of the Leptomeningitis** (Sarcome primitif de la pie-mère). — *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 1924, mars, vol. XXXV, n° 397, p. 65, 9 fig.

Les auteurs apportent quatre observations inédites et trente-huit observations résumées de sarcome diffus primitif des méninges. Ils en tirent un tableau clinique et anatomo-pathologique.

A ce dernier point de vue, leurs remarques sont les suivantes :

Le lieu d'origine paraît être très souvent dans les ventricules cérébraux, sous forme de proliférations sous-épendymaires. Les métastases sont rencontrées dans les canaux épendymaires comme dans les espaces sous-arachnoïdiens, notamment sur les formations interhémisphériques de la base et dans la scissure de Sylvius ; fréquemment aussi, les méninges cérébelleuses sont envahies. Au microscope, on retrouve des amas tumoraux dans les espaces périvasculaires, autour et dans les nerfs crâniens et parfois sur les méninges du cortex là où l'examen à l'œil nu ne décelait pas d'envahissement.

Les espaces médullaires rachidiens sont en règle envahis ; l'infiltration se poursuit dans l'intérieur de la moelle, surtout aux cordons postérieurs.

On trouve des cellules tumorales plus ou moins modifiées dans le liquide céphalo-rachidien, et il y a là un moyen de diagnostic cytologique de cette affection.



On a signalé parfois des métastases viscérales hors du système nerveux.

En ce qui concerne la cytologie des cellules tumorales, les auteurs ne sont pas extrêmement explicites. De la revue qu'ils passent des descriptions déjà publiées, il appert que ces tumeurs ont été considérées tantôt comme sarcomes, tantôt comme gliomes. Cette dernière opinion est notamment celle de Verdun. (Th. Paris, 1912.)

Suivent les trente-huit observations résumées prises dans la littérature, et une bibliographie. Le mémoire est illustré de belles photos et micro-photos.

MOULONGUET.

**THOMAS (André) et JUMENTIE. — Un cas de sarcomatose méningée diffuse.** — Société de Neurologie de Paris. — *Revue de Neurologie*, 1924, tome I, xxxv<sup>e</sup> année, p. 345, 3 fig.

C'est un nouvel exemple de cette variété exceptionnelle de tumeur méningée qui s'oppose par tous ses caractères aux néoplasmes ordinaires des méninges : la sarcomatose diffuse intéresse les méninges molles, elle infiltre le tissu nerveux par la voie des gaines vasculaires, elle est d'emblée étendue à toute la surface du névrose.

Dans l'observation anatomo-clinique rapportée par les auteurs, les lésions étaient surtout apparentes à l'œil nu dans la région sylvienne gauche ; la pie-mère était là épaissie, opaque et dépolie. Ces lésions se prolongeaient dans les sillons du cortex, et notamment dans l'insula. En réalité, l'examen histologique indique l'extrême diffusion de la néoplasie qui se retrouve à la base, sur l'autre hémisphère, sur le cervelet et sur la bulbe. La moelle n'a pas été examinée. Les cellules sarcomateuses forment une couche à la surface du cortex, se retrouvent comme des boyaux dans les gaines lymphatiques périvasculaires, et par endroits constituent de véritables îlots dans l'écorce cérébrale elle-même.

Les auteurs citent un cas antérieur au leur (S. Bertrand et Aranson).

MOULONGUET.

**LERMOYEZ (J.) et CORNIL (L.). — Angio-fibro-lipome méningé rachidien.** — *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 669.

Cette tumeur intradurale, grosse comme une noisette, siégeait à la hauteur des troisième et quatrième vertèbres lombaires. Elle adhérait à droite à la méninge et aux trois racines postérieures. Histologiquement, elle présente des plages vasculaires formées de vaisseaux à type tantôt caverneux, tantôt capillaires, ceux-ci en voie de prolifération, et des plages lipomateuses. Le malade ne présente pas de nœvi vasculaires.

P. MASSON.

**CORNIL (L.) et LERMOYEZ (J.). — Neuroépithéliome médullaire.** — *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 670.

Au dessus d'une cavité syringo-myélique siégeant de la septième cervicale à la quatrième dorsale, les auteurs ont trouvé une tumeur volumineuse à centre hémorragique. Celle-ci est formée surtout par du gliome à type glioblastique, avec cellules fusiformes disposées en tourbillons ou irradiant autour des capillaires. Par places, on trouve des rosettes épendymoblastiques.

P. MASSON.

**BERTRAND (Yvan) et MEDAKOVITCH (Georges).** — *Sur un cas de kyste hydatique cérébral.* — *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 169.

Ce kyste, gros comme une noix de coco, observé chez un jeune garçon de quinze ans, s'est développé dans la région cortico-méningée de l'hémisphère cérébral gauche. Il a refoulé et atrophié le lobe pariéto-temporal gauche, aplati les noyaux gris et déplacé le mésocéphale. Malgré la compression exercée par ce kyste, les ventricules latéraux droits sont dilatés et les noyaux gris du même côté atrophiés (irritation des plexus choroïdes par la toxine hydatique ?).

Le crâne, au niveau de la bosse pariétale gauche, est aminci, lamelleux.

L'étude de la moelle a montré une dégénérescence de la voie pyramidale.

P. MASSON.

### Appareil uro-génital

**HARTMANN-KEPPEL (G.-L.). — Cancer du rein droit à évolution et généralisation rapides.** — *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 58, 1 fig.

Un bandit cilicien, fait prisonnier en octobre 1920 et en excellente santé apparente, présente tout d'abord une adénopathie carotidienne indolore et rapidement ulcérée. Des tumeurs analogues et semblablement ulcérées se développent à la nuque, au dos, à la poitrine, aux aisselles, aux aines et aux creux poplités. La palpation fait découvrir des ganglions indurés et mobiles partout. Elle révèle, en outre, une volumineuse tumeur du rein droit, qui n'a jamais donné jusqu'ici d'autre trouble fonctionnel que de la pollakiurie. Le malade meurt cependant d'une hématurie foudroyante, deux mois après l'apparition de son adénopathie carotidienne.

L'autopsie ne montra aucune métastase viscérale. Seuls les ganglions juxta-aortiques et médiastinaux étaient envahis.

La tumeur rénale, un épithélioma végétant, avait respecté le bassinet, mais avait ulcéré une artère, d'où l'hématurie terminale.

P. MASSON.

**A. LAVENANT.** — *Epithelioma colloïde d'origine allantoïdienne du sommet de la vessie.* — *Journal d'Urologie*, XVII, n° 1, janvier 1924, pp. 43-46 (1 fig.).

La tumeur vésicale fut reconnue d'abord par la cystoscopie sous forme d'une ulcération du sommet vésical ; puis revue quelques mois après sous forme d'une masse palpable à l'hypogastre. Il y avait des hématuries.

Réséction partielle de la vessie. L'ouraque s'attachait au milieu de la tumeur.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un épithélioma cylindrique muqueux de la variété dite colloïde, *tout à fait semblable aux épithéliomas coliques*. C'est une néoplasie indépendante de la muqueuse vésicale qui est effondrée par places par la tumeur sous-jacente, sans nulle part être envahie.

Cette néoplasie est du même type que celles décrites récemment par Lecène et Lenormant. Il y a donc lieu d'individualiser un nouveau groupe anatomo-clinique de tumeurs de la vessie.

MOULONGUET.

**TIXIER et MICHON.** — *Valeur sémiologique des polypes muqueux de l'utérus.*

Et **L. MICHON.** — Thèse, Lyon, 1922-1923.

Se basant sur l'examen de pièces opératoires et sur la clinique, les auteurs affirment que le polype muqueux banal de l'utérus est toujours le signe d'une lésion de l'appareil génital, dont il peut être la première manifestation et qu'il peut servir à dépister si on est averti.

Il n'y a pas de polype muqueux idiopathique au niveau de l'utérus, pas plus qu'au niveau des fosses nasales, de l'oreille, etc.

Quelles sont les lésions génitales qui coexistent avec le polype muqueux ? Souvent ce sont des lésions infectieuses de métrite ; le fait est bien connu. Les auteurs insistent davantage sur les polypes symptomatiques d'une néoplasie utérine. Dans deux cas, le polype était la première manifestation d'un cancer du corps utérin ; dans de nombreux cas, le polype servit à reconnaître l'existence d'un fibrome.

Par conséquent, le polype muqueux utérin doit toujours faire suspecter une autre lésion de l'appareil génital. Pour faire le diagnostic de

cette lésion causale, on devra parfois explorer la cavité utérine et au besoin y faire une biopsie. On pourra alors décider la thérapeutique convenable.

G. M.

**NAGASHIMA (Y.)** (Berlin). — **Zur Histologie und Pathogenese der Colpitis emphysematosa** (Contribution à l'histologie et la pathogénie de la Colpите emphysémateuse). — *Virchows Archiv*, 1924, vol. 249, pp. 471-488, 7 fig.

La colpите emphysémateuse est caractérisée par l'apparition de nombreuses vésicules dans la muqueuse vaginale. Le volume de ces vésicules ne dépasse en général pas celui d'un pois, leur contenu est formé par du gaz ou par du liquide sous pression. La genèse de cette curieuse affection est très discutée. Winckel considère ces vésicules comme des kystes de rétention des glandes vaginales, Schröder pense à une transformation kystique des follicules lymphatiques, Chiari admet que ce sont des voies lymphatiques dilatées ; d'autres auteurs, enfin, ont émis l'hypothèse qu'il s'agit d'un vrai emphysème local de la sous-muqueuse vaginale dû à une aspiration d'air à travers des pertes de substance de la muqueuse.

Les recherches de l'auteur ont abouti aux résultats suivants : la muqueuse vaginale ne possède pas de glandes, la théorie de Winckel est donc inadmissible. La genèse de la colpите emphysémateuse est liée à un processus inflammatoire chronique ; dans ces circonstances, l'épithélium vaginal entre en prolifération, envoie des bourgeons dans le chorion qui se creusent secondairement d'une cavité (analogie avec les cystites, l'urétéríte et les pyélites granuleuses). D'autre part, la prolifération de ces bourgeons épithéliaux entraîne en de nombreux endroits des perforations de la tunique élastique qui sépare la muqueuse de la sous-muqueuse. Quand ces bourgeons entrent en désintégration, ils forment, pour ainsi dire, un canal qui permet à certains microbes de pénétrer directement dans le tissu conjonctif lâche de la sous-muqueuse. Ils envahissent les voies lymphatiques qui se trouvent progressivement dilatées, très probablement à la suite de fermentations gazeuses. Cette action des microbes est certainement favorisée par la stase sanguine ; l'auteur a trouvé la colpите emphysémateuse exclusivement chez des sujets atteints d'asystolie ou de troubles circulatoires localisés dans la sphère génitale.

CH. OBERLING.

**SNYDER (Franklin F.)**. — **Changes in the human oviduct during the menstrual cycle and pregnancy** (Modifications histologiques de la trompe pendant le cycle menstruel et la grossesse chez la femme). — *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, Baltimore, 1924, t. XXXV, pp. 141-146, 8 fig.

Sur soixante-quinze pièces choisies comme normales, tant par leur aspect que par la régularité des fonctions menstruelles et génitales chez

la femme, l'auteur a étudié la structure histologique de l'épithélium de la trompe. Il tire de ses constatations les règles suivantes, concernant le cycle histologique menstruel de la muqueuse tubaire :

Il y a des changements morphologiques de cette muqueuse qui sont en relation avec les phases du cycle menstruel.

Au moment de la prémenstruation, l'épithélium est bas ; sa surface est irrégulière parce que les cellules non ciliées poussent un prolongement apical en massue au-dessus du niveau des cellules ciliées ; les noyaux sont les uns ronds, les autres ovalaires et situés à différents niveaux.

Au milieu de l'intervalle intermenstruel, l'épithélium est haut ; sa surface est plane, les cellules non ciliées et ciliées étant au même niveau ; les noyaux sont sensiblement sur un plan.

Pendant la grossesse, la muqueuse tubaire reste identique à ce qu'elle était dans la phase prémenstruelle, comme si son évolution était inhibée par la gravidité.

Il n'y a pas de changement de nombre des cellules ciliées au cours de ces phases.

L'auteur tente de comparer les changements de structure de la trompe humaine avec les changements parallèles de la trompe de la truie. Il croit qu'on en pourrait tirer des renseignements sur l'homologie entre le rut et le cycle menstruel.

L'article contient un historique et une bibliographie.

MOULONGUET.

**DURANTE (G.) et ROULLAND (H.). — Tumeur embryonnaire de l'utérus ; myxochondrome. — La Gynécologie, mars 1924.**

Cette tumeur, qui avait détruit une partie de la paroi antérieure de l'utérus, paraît avoir évolué en trois ans en déterminant des hémorragies de plus en plus importantes. Une hystérectomie totale, malgré l'absence de ganglions pelviens, n'empêcha pas une récurrence, qui survint quatre mois après dans la cicatrice.

Histologiquement, il s'agit d'un tissu embryonnaire type dont les cellules ramifiées dessinent un réseau délicat. Ces cellules se tassent par places pour former des nodules dans lesquels on peut voir tous les stades de l'évolution chondrale et la transformation de ces éléments en cellules cartilagineuses encapsulées, perdues dans une substance fondamentale ayant la réaction de la chondrine.

Les auteurs ont pu réunir quatorze observations de tumeurs embryonnaires de l'utérus contenant du cartilage. On les interprète jusqu'ici comme provenant de portions des protovertèbres entraînées par le développement progressif des canaux de Wolff.

Les tumeurs embryonnaires constituent un groupe très spécial, non seulement par leurs caractères histologiques, mais aussi par leur point de départ aux dépens d'éléments arrêtés dans leur évolution avant d'avoir atteint l'état adulte.

Tandis que les tumeurs provenant de tissus adultes, lorsqu'elles perdent leurs caractères primordiaux, affectent des transformations *régressives* tendant à la disparition de la différenciation, les tumeurs d'origine embryonnaire affectent au contraire des transformations *progressives* évoluant vers une plus complète différenciation.

Les auteurs proposent la *classification* suivante des *tumeurs embryonnaires*.

A) Par *héréto-greffe* (germes provenant d'un autre embryon greffé) :

- 1° *Congénitales* : Tumeurs par inclusion, embryomes tératoïdes, kystes dermoïdes.
- 2° *Acquises* : môle, déciduome, tumeurs parthénogénétiques.

B) Par *auto-greffe* (germes provenant du porteur) :

- 1° *Type indifférencié* : tumeurs plasmodiales.
- 2° *Type blastodermique avec différenciation tissulaire* : Tumeurs simples : Conjonctive, nerveuse, glandulaire, cutanée. — Tumeurs complexes : branchiales, embryoïdes, tératoïdes.
- 3° *Type fœtal avec différenciation organoïde* : Anomalies et tumeurs évoluant sur ces anomalies.

P. M.

**FORGUE (E.) et GRYNFELTT (E.).** — *Etude anatomo-pathologique de l'oblitération de l'orifice abdominal des trompes dans les salpingites.* — *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 532, 5 fig.

Les auteurs présentent l'étude de trompes qui, macroscopiquement, semblent oblitérées par inversion des trompes ou par intersusception des pavillons. Dans deux des cas, les pavillons sont inclus dans une sorte de sac membraneux, provenant de l'organisation d'exsudats inflammatoires. Dans l'autre, les franges du pavillon sont désorganisées et atrophiées par l'inflammation; l'oblitération résulte de la soudure des plis de la muqueuse tubaire au niveau de l'ostium.

P. MASSON.

**BUKOFZER (Erich).** — *Über das Verhalten der Krystalle und Krystalloïde im Hoden bei den verschiedenen Erkrankungen und Altersstufen* (La fréquence des cristaux et cristalloïdes testiculaires en rapport avec les maladies et l'âge). — *Virchows Archiv.*, t. 248, fasc. 3, pp. 427-449, 4 fig.

BUKOFZER a fait des recherches sur cent vingt testicules. Les cristaux de Lubarsch apparaissent à partir de la puberté, augmentent de nombre

progressivement et diminuent à partir de cinquante ans. Dans les maladies cachectisantes ou de longue durée, il y a diminution de la spermatogénèse et de la formation de cristaux, de même s'il y a destruction importante de globules rouges. La congestion locale, soit inflammatoire, soit fonctionnelle, favorise leur formation. La formation des cristalloïdes de Reincke et de ceux de Spangaro dépend des mêmes facteurs. On trouve les cristalloïdes encore dans les testicules séniles où les cristaux de Lubarsch ont disparu. Il y a relation entre le nombre des cristalloïdes de Reincke d'une part et de ceux de Spangaro d'autre part, en ce sens que si ceux-ci sont plus nombreux, ceux-là le sont moins, et inversement.

Les substances cristalloïdes sont des réserves pour la spermogénèse ; leur augmentation n'est donc pas un phénomène de dégénérescence, mais plutôt un signe du contraire.

Chimiquement, les cristaux contiennent avant tout de l'acide phosphorique, ce qui les rapproche de l'acide nucléinique du sang et qui conditionne peut-être l'identité de leurs propriétés tinctoriales avec celles des globules rouges (?).

BICART.

**ULRICH (Paul).** — **Hermaphrodisme gynandroïde compliqué d'une énorme hernie inguinale contenant au fond du sac un kyste dermoïde-ovarien.** — *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 24, 1 fig.

La malade, une femme de soixante-douze ans, vient consulter parce qu'une tumeur, qu'elle porte depuis trente ans au bas-ventre, s'est accrue rapidement, au point de gêner la miction et la défécation. Cette tumeur herniaire, grosse comme un ballon de foot-ball, a pour point d'attache la région inguinale droite. Elle est recouverte par la peau de la grande lèvre, distendue et ulcérée, et par la petite lèvre, étalée. Le clitoris est, en réalité, un pénis pourvu d'un gland. Le méat urinaire siège au niveau du frenulum. A la place du vagin, on trouve un petit cloaque, fermé en cul-de-sac deux centimètres au-dessus de son entrée.

La malade a les caractères et les habitudes d'une virago.

A l'opération, on découvrit dans la poche herniaire la presque totalité du grêle et de l'épiploon, le colon ascendant, le transverse et une partie du descendant. Au fond du sac se trouvait un kyste dermoïde-ovarien gros comme deux poings, contenant du sebum, des poils, des os, des dents. L'étude des organes génitaux ne put malheureusement être faite.

P. MASSON.



CARAYANNOPOULOS (G.). — Sur trois cas de gynécomastie. — *Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris*, 1923, p. 590.

Des trois observations présentées par l'auteur, deux sont malheureusement incomplètes en ce qu'elles manquent d'examen histologique. Ces deux dernières ont trait à deux jeunes gens atteints d'atrophie testiculaire *unilatérale* (l'un d'eux avait eu les oreillons dix ans auparavant), d'arrêt de développement du système pileux et d'élargissement du bassin. Le sein gauche présente une tumeur dure, sans adhérences au pectoral ni à la peau.

L'autre observation concerne un homme de quarante-huit ans, père de sept enfants, atteint jadis d'oreillons, puis de blennorrhagie. Actuellement, on constate à gauche un varicocèle et une atrophie du testicule. Depuis deux ans, le sein du même côté est devenu spontanément douloureux et a grossi progressivement. Actuellement, on y sent une tumeur dure, non adhérente. L'aisselle contient des ganglions indurés et douloureux. La tumeur mammaire, extirpée, est mal limitée, d'aspect nacré et homogène. Elle est formée par des tubes épithéliaux inclus dans un tissu conjonctif plus ou moins fibreux. Dans l'ensemble, elle rappelle la sclérose mammaire de la femme.

L'intérêt de ces hyperplasies mammaires réside surtout dans le fait qu'elles coïncidaient toutes trois avec une atrophie testiculaire unilatérale.

P. MASSON.

rtins

reu-  
Ces  
ticu-  
ant),  
du  
s au

e de  
elle-  
cule.  
dou-  
meur  
dou-  
nacré  
s un  
pelle

e fait  
unila-

P

e

d

d

P

p

W

e

p

sg

RTIN.